UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

UER FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1980 - N° 339

MYOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE SECONDAIRE A UN DEFICIT EN CARNITINE PALMITYL TRANSFERASE MUSCULAIRE.

Revue de la litterature à propos d'une observation personnelle.

THÈSE PRÉSENTÉE À L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON I
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26-9-1980
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par :

MEUNIER Jacques
Né le 9 Septembre 1949
à GRENOBLE 38

Liste des président et vice-présidents de l'Université Claude Bernard.

Président de l'Université: Pr D. GERMAIN

Vice-Président : Pr M. DUFAY

Deuxième vice-Président : M. J.C. DUPLAN

Troisième vice-Président : Mlle A. ECHALON

Secrétaire Général: M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE: GRANGE-BLANCHE : Directeur : Mr le Pr P. ZECH

ALEXIS-CARREL : Directeur : Mr le Pr R. MORNEX

LYON-SUD: Directeur : Mr le Pr J. NORMAND

LYON-NORD: Directeur : Mr le Dr Y. MINAIRE (M.C.A)

BIOLOGIE HUMAINE: Directeur: Mr le Dr J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUE DE READAPTATION : Directeur: Mr le Pr A. MORGON

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Mr le Pr C.A. BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Mr le Pr J. PARRET

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE:

Président du Conseil d'U.E.R.: Mr le Dr J.J. COMTET (M.C.A.)

MATHEMATIQUES : Directeur : Mr le Pr P. PICARD

PHYSIQUE : Directeur: Mr le Pr J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Mme A. VARAGNAT

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Mr le Pr Y. LEMOIGNE

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mlle le Pr J.F. WORBE

INSTITUTUNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° I: Directeur : Pr M.A. VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2: Directeur : M.J. GALLET(Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur: M. le Pr GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur: Mlle le Pr G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur: M.G. MONNET (Astronome).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554207_0042

UER FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

THESE DE Mongieur MEUNIER Jacques

Composition du Jury

MM Pr PASQUIER J. - Président

MCA MICHEL A.J.D. - Assesseur -

MCA BOULETREAU P.- Assesseur

MCA ROBERT D. - Assesseur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PASQUIER

Il nous a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Qu'il en soit ici sincèrement remercié.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGREGES

A.J.D. MICHEL
P. BOULETREAU
D. ROBERT

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A MON PERE

Il m'a tout donné et je lui dois tout. Toute sa vie durant, il a été pour moi l'exemple de la bonté, de la droiture , de l'intelligence. Je ne peux que modestement essayer de suivre la voie qu'il a tracée.

Tu viens de nous quitter et ton absence crée en nous un vide immense que rien ne pourra jamais combler.

A toi qui souhaitais tant être présent pour la soutenance de cette thèse, je dédie ce bien pâle témoignage de mon amour profond et éternel.

A MA MERE

En cette période si cruelle de sa vie, qu'elle sache combien sa présence nous est indispensable . Elle est un exemple de bonté et de courage . Nous serons toujours à ses côtés. Nous l'aimons autant qu'elle nous aime.

A MA FEMME JOELLE, A BENOIT ET ELODIE.

Ils sont ma raison de vivre et la cause de toutes mes joies. Ils nous permettent de lutter dans des moments difficiles. Ils ont tout mon amour.

A MA GRAND-MERE .

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde affection.

A MA SOEUR , SON MARI , SES ENFANTS.

Ils sont pour moi bien plus que tout cela.

A TOUTE MA FAMILLE.

A MES AMIS.

AU DOCTEUR DANIEL PERROT .

Qu'il soit sincèrement remercié de l'aide qu'il nous a apportée dans la correction de ce travail.

MYOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE SECONDAIRE A UN DEFICIT EN CARNITINE PALMITYL TRANSFERASE MUSCULAIRE.

Revue de la littérature à propos d'une observation personnelle.

INTRODUCTION

Les progrès permanents dans la compréhension et la connaissance des mécanismes biochimiques qui régissent le fonctionnement de l'organisme ont par là même été responsables de la découverte de pathologies nouvelles.

Le métabolisme énergétique musculaire n'échappe pas à cette règle; le rôle des lipides dans le fonctionnement de la cellule musculaire est de mieux en mieux connu ; les différentes étapes de l'utilisation des acides gras par la mitochondrie ont été précisées . Les dosages des enzymes concernées ont été mis au point.

Une étiquette a ainsi pu être posée sur toute une pathologie méconnue ou non diagnostiquée jusqu'alors. ENGEL ([48]) le premier en 1970 a ainsi décrit une " myopathie lipidique"secondaire à un déficit en carnitine musculaire et caractérisée anatomiquement par une accumulation cytoplasmique de vacuoles lipidiques et cliniquement par une myopathie d'installation progressive . Dans le même cadre de " myopathie lipidique", DI MAURO S. et DI MAURO P.M. ([40]) rapportaient en 1973 le premier cas de déficit musculaire en carnitine palmityl transférase (CPT) musculaire chez un homme de 29 ans: le tableau clinique réalisé était celui d'épisodes de myoglobinurie paroxystique accompagnant des douleurs musculaires . Ces crises transitoires et régressives étaient déclenchées par un exercice prolongé.

Depuis cette publication, 13 autres cas de myoglobinurie paroxystique par déficit en CPT musculaire ont été publiés jusqu'à fin 1979. Nous avons en outre l'occasion d'en observer un cas hospitalisé à l'Hôtel-Dieu de Lyon dans les services de médecine interne du Pr PASQUIER et de réanimation du Pr Agr. MICHEL . Il nous a semblé intéressant à cette occasion de reprendre les données de la littérature concernant ce syndrome

encore rarement diagnostiqué et d'individualisation récente.

Nous envisagerons successivement :

- la description des cas cliniques;
- les données cliniques et paracliniques que l'on peut retirer de ces données;
- un rappel de l'histologie et du métabolisme énergétique musculaire;
- les données de la biopsie musculaire qui permettent d'affirmer le diagnostic par le dosage de l'enzyme déficitaire ;
- les problèmes diagnostiques pouvant se poser au clinicien ;
- des perspectives d'avenir: la CPT étant une enzyme ubiquitaire , le déficit peut toucher d'autres organes , notamment le myocarde et le foie. De nouvelles entités cliniques se feront jour au fil des années.
- les possibilités thérapeutiques, bien minces à l'heure actuelle.

CHAPITRE I - CAS CLINIQUES

Quatorze cas de déficit en carnitine palmityl transférase(CPT) musculaire responsable d'accès myoglobinuriques paroxystiques ont été publiés jusqu'en 1979, auxquels nous ajouterons une observation personnelle.

En 1973, DI MAURO S. et DI MAURO P.M.M. (40) rapportaient pour la première fois un déficit prouvé en CPT, observation reprise par BANK en 1975 (7). Cette publication était d'autant plus remarquable que deux frères étaient atteints par la même maladie.

OBSERVATION N° 1:

Le premier était un homme de 29 ans en bonne santé apparente, menant une vie active normale. Il n'existait pas d'antécédents notables, si ce n'est depuis l'âge de 13 ans des épisodes marqués par l'émission d'urines foncées dont le rapport avec un exercice physique, une alimentation particulière ou l'exposition à des températures extrêmes n'était pas évident. Il était cependant parfois gêné lors d'exercices intenses - tels que la course à pied- par une raideur des muscles concernés . Il ne se plaignait pas de crampes douloureuses.

A 27 ans, après une longue soirée de danse et donc un manque de sommeil , survint un épisode de myoglobinurie avec insuffisance rénale aiguë, qui guérit après hémodialyse.

L'examen clinique, neurologique en particulier, était normal, lors de sa prise en charge par l'équipe de DI MAURO , deux ans après l'épisode aigu semble-t-il (sans que ceci soit spécifié dans l'observation). Il pesait 70 kgs.

Sur le plan biologique numération-formule sanguine, azotémie, créatininémie, ionogramme sanguin, glycémie, bilan thyroïdien, sérologie syphilitique , analyse d'urines étaient normaux. Les enzymes sériques créatine-phosphokinase (CPK) , lactico-déshydrogénase (LDH) , SGOT, SGPT étaient normales à l'état basal. Seules existaient une cholestérolémie à 2,60 g/l (6,73 mmol/l) et une hypertriglycéridémie variant de 3 à 7 g/l (3,42 à 7,98 mmol/l) = un lipidogramme permettait de considérer le malade comme atteint d'une hyperlipidémie de type II b.

L'électrocardiogramme était normal, de même que l'électromyogramme.

OBSERVATION N° 2 :

Son seul frère , âgé de 33 ans, avait eu également une croissance normale, sans intolérance particulière à l'effort physique hormis de fréquentes crampes qu'il attribuait à la fatigue.

A 20 ans, après avoir déchargé une lourde cargaison , apparurent des crampes au niveau du quadriceps avec émission d'urines sombres, mais sans autres signes rénaux.

A 28 ans, au cours d'une partie de pêche, il marcha 11 à 16 km, mangeant peu et se reposant peu, et ressentit encore des crampes, une sensation de malaise, puis émit des urines foncées. Il apparut alors une insuffisance rénale aiguë traitée par hémodialyse : la guérison se fit sans séquelles.

Il était par ailleurs en bonne santé, hormis une discrète

hypertension artérielle traitée par chlorothiazide et une hyperlipidémie de type IV avec cholestérolémie à 2,50 g/l (6,48 mmol/l), hypertriglycéridémie à 2,60 g/l (2,96 mmol/l) et élévation des prébétalipoprotéines au lipidogramme.

L'examen clinique (5 ans après l'épisode aigu semble-t-il) était normal. Le malade était bien musclé et son poids était stable à 85 kgs.

Le bilan biologique (dont les enzymes sériques) était normal en dehors des anomalies lipidiques.

Chez les deux frères, un test ischémique de l'avant-bras permettant d'apprécier les modifications de la lactatémie veineuse était normal.

Enfin, on ne retrouvait chez le père et la mère aucun signe évocateur de la maladie.

Le diagnostic de déficit en CPT a été établi dans les deux cas par dosage enzymatique à partir de biopsie musculaire : nous y reviendrons.

OBSERVATION N° 3 :

CUMMING (34) rapporte un nouveau cas en 1976.

Il s'agissait d'un homme de 21 ans, sans antécédent familial notable, dont la naissance et la première enfance s'étaient déroulées sans problème.

A 12 ans, après deux heures d'entrainement intense en vue d'une

compétition d'athlétisme , apparurent des crampes dans les mollets et la face antérieure de la cuisse; deux heures après, il émit des urines rouges foncées.

Les douleurs musculaires persistèrent 48 heures et les urines foncées une semaine, période pendant laquelle il fut hospitalisé: on porta alors le diagnostic d'infection rénale.

Pendant les huit années suivantes, il présenta deux crises identiques par an, succédant chaque fois à un effort prolongé. Chaque crise durait en général un à trois jours , sauf une qui persista une semaine. Pendant cette période fût porté le diagnostic de glomérulonéphrite à rechutes, bien qu'une biopsie rénale pratiquée en 1971 n'apporta aucun argument en faveur de ce diagnostic.

Pendant un de ces épisodes en 1975, furent notées une myoglobinurie et une élévation des CPK sériques (7166 UI/l). Un diagnostic provisoire de maladie de Mac Ardle fût alors porté.

Un interrogatoire précis permettait de préciser le mode de survenue stéréotypé de ces attaques. Elles survenaient toujours après un exercice prolongé. Le patient était un joueur de football acharné , et, s'il devait jouer un samedi après-midi, il n'absorbait aucune nourriture - hormis thé et café - à partir du vendredi après-midi. Trouvant que le football favorisait particulièrement ces crises, il pratiqua le cricket et n'eut alors plus qu'une attaque, après un jeûne prolongé précédant une partie.

L'examen clinique du malade - en dehors des crises- était normal, en particulier l'examen neurologique et musculaire . Il n'y avait pas de diminution de la force musculaire, d'atrophie,

d'hypertrophie, de fasciculations ou d'anomalies des réflexes.

Le bilan biologique était normal, lipides sanguins et CPK sériques entre autres.

De même, la lactatémie veineuse après test ischémique de l'avant-bras était normale.

Là encore, le déficit enzymatique fut prouvé par dosage sur échantillon de biopsie musculaire.

OBSERVATION N° 4 :

En 1977, LAYZER (82) publie le cas d'un garçon de 16 ans ayant un long passé d'intolérance à l'effort, surtout à jeûn, et qui avait eu quatre épisodes de myoglobinurie depuis l'âge de 12 ans.

Force musculaire et enzymes sériques étaient normales sous alimentation équilibrée, mais avec un régime pauvre en hydrates de carbone apparut en 24 heures une cétonurie très positive et la tolérance à l'exercice diminua fortement.

La glycémie à jeûn était normale , mais la tolérance au glucose était diminuée avec peu ou pas d'élévation de l'insulinémie.

La lactatémie veineuse après exercice ischémique de l'avant-bras était normale.

OBSERVATION N° 5 :

Toujours en 1977, HERMAN (64) expose le cas d'un adolescent

Enzymes	Valeurs normales sigma-unités	J_1	J_3	J_7	J_{45}
CPK	0 - 20	670	230	93	14
Aldolase	3 - 12	120	51	9	8
SGOT	4 - 40	900	420	58	36
SGPT	1 - 45	300	290	120	24
LDH	100-350	4000	3200	2320	220

- Variations des enzymes sériques - observation n°5 -

- Tableau n° 1 -

de 16 ans hospitalisé alors que depuis 48 heures il se plaignait de myalgies ayant débuté dans les bras, mais progressant pour atteindre tous les muscles des extrémités, ainsi que ceux de l'abdomen et du dos. La veille de l'hospitalisation étaient notées des urines foncées.

On ne retrouvait pas la notion d'effort intense comme facteur déclenchant . Au moins trois épisodes identiques étaient survenus les deux années précédentes. Aucun terrain familial n'était noté.

L'examen clinique était alors normal, sans diminution de la force ni atrophie musculaire .

Le bilan biologique montrait une élévation des enzymes sériques SGOT, SGPT, CPK, aldolase , LDH (tableau N°1) .

Il existait en outre une myoglobinurie à 250 mg/l (14,62 micromol/l),et pas de porphyrinurie.

L'électrocardiogramme montrait un sus-décalage de ST dans les dérivations D_2, D_3, AVF.

Deux tests ischémiques avec mesure du lactate veineux pratiqués à J 3 et J 8 montraient une élévation transitoire de la lactatémie.

OBSERVATION N° 6:

Un nouveau cas est publié en 1978 par HOSTETLER (71) concernant un homme de 28 ans. Des épisodes répétés de myoglobinurie débutèrent à 21 ans, le premier à la suite d'une longue marche avec

tout le harnachement de combat alors qu'il était militaire. Il se plaignit de douleurs sévères des muscles du cou et du bas du dos, s'étendant aux épaules, bras et jambes. En même temps, il émit des urines marron foncé. Tout rentra dans l'ordre en trois ou quatre jours.

Par la suite, le malade nota trois ou quatre épisodes identiques par an, apparaissant en général après des épisodes de jeûne ou de repas manqués suivis d'exercice physique intense; mais parfois, aucune cause déclenchante n'était retrouvée.

Il fut hospitalisé en 1972 pour des douleurs musculaires diffuses et des urines foncées. L'examen mettait en évidence une douleur à la palpation du cou, des épaules , membres supérieurs , cuisses, mollets, muscles abdominaux, sans perte de la force musculaire cependant.

Le reste de l'examen était normal en dehors d'une obésité (106 kgs).

Sur le plan biologique, on pouvait retenir :

- une myoglobinurie
- une élévation enzymatique : CPK (31.000 u/dl), LDH (980 u/ dl), SGOT (1000 u/dl), aldolase (20 u/dl).
- ionogramme sanguin, numération-formule sanguine , calcémie, phosphorémie, haptoglobine normaux.

Le test ischémique de l'avant bras avec mesure de la lactatémie après une minute d'exercice était normal.

Cet épisode guérit sans problème, mais il refit par la suite une douzaine d'accidents similaires.

Il fut à nouveau hospitalisé en 1976 pour subir une épreuve de jeûne et une biopsie musculaire sur les résultats desquels nous reviendrons.

REZA en 1978 rapportait trois nouveaux cas. (120).

OBSERVATION N° 7:

Le premier concernait un homme de 20 ans hospitalisé en 1974 pour rhabdomyolyse et myoglobinurie .Quatre heures après avoir porté de lourdes caisses alors qu'il était à jeûn, étaient apparues de sévères myalgies au niveau des extrémités et dans le dos, ainsi que des crampes dans les deux cuisses : deux heures plus tard il émit des urines foncées.

Après une croissance normale , était apparu à l'âge de 14 ans un premier épisode de crampes musculaires survenues à l'effort et suivies de l'émission d'urines foncées. D'autres épisodes identiques apparurent ensuite , survenant en général après un effort prolongé et intense et favorisés par le jeûne, le froid ou des repas riches en lipides. La guérison fut chaque fois rapide .

L'examen clinique en crise mettait en évidence une grande sensibilité à la palpation musculaire avec une baisse modérée de la force musculaire ; rien de notable par ailleurs.

Sur le plan biologique , on retenait :

- une myoglobinurie (650 mg/ℓ = 38,01 micromol/ℓ) sans insuffisance rénale
- une élévation du taux des enzymes sériques : CPK à 44600 u/ℓ (N < 100), LDH à 2566 u/ℓ (N < 195), aldolase à 580 u/ℓ (N < 10) , SGOT à 2160 u/ℓ (N < 40).

L'examen clinique de l'avant bras était normal : l'électromyogramme également.

Nous reviendrons sur les résultats de la biopsie musculaire et de l'épreuve de jeûne.

OBSERVATION N° 8 :

Le second malade était un homme hospitalisé à 13 ans et à 17 ans pour dyspnée et faiblesse généralisée , puis à 22 ans pour myalgies, faiblesse musculaire, dyspnée, émission d'urines foncées. On porta alors le diagnostic de " néphrite".

A 24 ans, douze heures après un travail sur un bateau sans alimentation, apparurent à nouveau myalgies, crampes, faiblesse musculaire, dyspnée , puis émission d'urines foncées.

L'examen montrait au cours de cette crise une diminution modérée de la force musculaire et des muscles tendus, oedématiés, sans rien de notable par ailleurs.

On retrouvait là encore :

- une myoglobinurie à 5000 mg/ℓ (292,4 micromol/ℓ) (N < 4 mg/ℓ ou 0,23 micromol/ℓ) sans insuffisance rénale.
- une élévation des enzymes sériques : CPK à 21000 u/ℓ, LDH à 3000 u/ℓ (avec élévation mixte des fractions musculaires et cardiaques), SGOT à 5920 u/ℓ, SGPT à 1100 u/ℓ, aldolase à 47 u/ℓ.

Le reste du bilan était normal , en particulier le test ischémique et l'EMG.

D'autres épisodes identiques survinrent au rythme d'un par mois pendant dix ans , puis diminuèrent notablement après l'instauration d'un régime à 6 repas par jour, riche en hydrates de carbone.

Une biopsie musculaire fut pratiquée en dehors des crises.

OBSERVATION N° 9:

La troisième patiente était une jeune femme de 17 ans qui présentait depuis 15 ans des épisodes de myoglobinurie paroxystique avec douleurs et crampes musculaires sévères. Ceux-ci apparaissaient parfois après un exercice physique, parfois sans cause déclenchante évidente: ils duraient deux à sept jours et survenaient trois à quatre fois par an.

Les examens clinique et paraclinique (dont les enzymes sériques, la recherche de myoglobinurie et le test ischémique de l'avant bras) étaient absolument normaux en dehors des poussées aiguës.

Les crises disparurent avec la prise de repas fréquents riches en glucides pendant huit mois et réapparurent lors d'une tentative de retour à un régime libre.

Là encore la malade subit une biopsie musculaire et une épreuve de jeûne dont nous analyserons plus tard les résultats.

OBSERVATION N° 10:

CARROL en 1978 (28) décrivait le cas d'un homme de 21 ans qui se plaignait depuis l'âge de 3 ans de douleurs musculaires intermittentes

parfois intenses au point de nécessiter une aide pour marcher après avoir joué. Les symptômes étaient déclenchés par un exercice intense, prolongé, surtout s'il n'avait pas mangé depuis longtemps . N'importe quel muscle pouvait être atteint. Tout symptôme disparaissait après une heure ou deux de repos complet . Il avait souvent noté l'émission d'urines foncées. Enfin, il ne se plaignait jamais de faiblesse musculaire.

L'examen clinique en dehors des crises était normal. C'était un homme actif : il jouait au football américain et travaillait dans la construction . Le type d'alimentation ne modifiait pas la symptomatologie . S'il avait de la peine à accomplir un travail du fait des douleurs, il s'était aperçu qu'il pouvait le terminer en allant doucement.

Lors de sa première hospitalisation, le bilan biologique (ionogramme sanguin, azotémie, créatininémie , bilirubinémie , uricémie, glycémie, calcémie , phosphorémie, protidémie, analyse d'urines) était normal. Seule était notée une augmentation du taux des CPK sériques au repos à 260 u/l (N< 145).

Electromyogramme, test ischémique de l'avant bras, biopsie musculaire étaient normaux.

Huit mois plus tard , le malade ressentit de sévères myalgies après un match de football américain joué en ayant moins mangé que d'habitude.

Une semaine après, il joua un nouveau match sans avoir mangé. Pendant la partie apparurent des douleurs persistantes, des crampes abdominales et une dyspnée nécessitant une hospitalisation en urgence.

Les muscles des bras et des jambes étaient tendus et douloureux: il bougeait difficilement. La musculature respiratoire était atteinte (capacité vitale à 400 ml) nécessitant intubation et ventilation assistée. Il était oligurique et les urines étaient sombres. La kaliémie était à 5,7 mmol/L alors qu'azotémie et créatininémie étaient normales; le bilan lipidique ne montrait pas d'anomalies.

La myoglobinurie variait de 2400 à 4800 mg/l (140,35 à 280,70 micromol/l) : il n'y avait pas de myoglobinémie.

Les CPK étaient à 50.000 u/l le second jour, pour revenir à 457 U/l au 11ème jour.

Au troisième jour d'hospitalisation apparut une pneumopathie d'inhalation sensible à la pénicilline.

Deux semaines plus tard, l'oedème musculaire avait régressé et il put repartir chez lui alors qu'il n'avait plus qu'une discrète diminution de la force musculaire qui redevint normale quatre semaines après l'accident initial.

Il subit 6 mois plus tard une biopsie musculaire et une épreuve de jeûne.

OBSERVATION N° 11:

Le malade rencontré par DI DONATO (37) était un homme de 22 ans, conducteur de camion, signalant des douleurs dans les membres après des efforts prolongés depuis l'âge de 12 ans: ces douleurs étaient plus intenses quand l'exercice était pratiqué à jeûn ou après avoir peu mangé, alors que l'absorption alimentaire diminuait l'intensité des symptômes.

Après avoir conduit un camion toute une nuit, puis avoir déchargé de lourdes caisses sans avoir mangé depuis 18 heures, apparurent des myalgies surtout au niveau des biceps et des quadriceps, non calmées par la nourriture.

Le lendemain il était hospitalisé en insuffisance rénale aiguë anurique (azotémie à 35 mmol/ℓ).

Les CPK sériques étaient à 322 UI/mℓ (N < 140), LDH à 485 UI/mℓ (N < 140). La triglycéridémie était à 3,15 g/ℓ (3,59 mmol/ℓ). La myoglobinurie n'a pas été prouvée et le malade n'a jamais noté d'urines foncées.

L'insuffisance rénale régresse en 12 jours sous dialyse péritonéale et les symptômes musculaires disparurent en trois jours.

L'examen clinique (en particulier neurologique) était normal au décours de l'épisode aigu . Le bilan biologique l'était également en dehors d'une hypertriglycéridémie à 2,32 g/ℓ (N < 140) ou 2,64 mmol/ℓ et une cholestérolémie à 2,70 g/ℓ (6,99 mmol/ℓ). Le lipidogramme montrait une élévation des prébétalipoprotéines .

Le test ischémique de l'avant bras était normal et l'électromyogramme ne montrait pas d'anomalies notables.

Biopsie musculaire et biopsie de peau ont été pratiquées.

OBSERVATION N° 12:

L'observation rapportée par SCHOLTE [129] en 1979 concernait un professeur d'éducation physique de 20 ans, hospitalisé car il se plaignait de myalgies transitoires accompagnées de pigmenturie : ceci après la marche ou de longues courses à pied.

Le premier épisode avait eu lieu à l'âge de 18 ans, suivi de quatre autres, tous survenus après des exercices éprouvants.

L'examen clinique était normal, ne montrant ni atrophie, ni diminution de la force musculaire, en dehors des crises.

Numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, analyse d'urines, azotémie, créatininémie, électrolytes sanguins, CPK, tests hépatiques, triglycérides, cholestérolémie et lipidogramme étaient tous normaux.

L'électrocardiogramme au repos et à l'effort ne montrait pas d'anomalie ; de même que l'électromyogramme et le test ischémique.

Une course de 5 kms provoqua des myalgies des membres sans crampes, ni pigmenturie . Les CPK passèrent de 25 u/l au repos à 4720 u/l à la fin de l'épreuve. Il n'y avait pas d'hémolyse et l'haptoglobine sérique était normale.

Les parents et les deux soeurs du malade ne présentaient pas de symptômes.

PATTEN (113-114) a rapporté deux autres cas survenus chez deux frères.

OBSERVATION N° 13.

Cet homme de 30 ans avait présenté pour la première fois à l'âge de 6 ans en jouant au football, des crampes et des douleurs des membres inférieurs, suivies de l'émission d'urines marron foncé. La seconde crise était survenue à 15 ans pendant une randonnée cycliste, la troisième à 16 ans en escaladant une montagne de 4200 m. Il avait fallu les trois fois 24 à 48 heures avant de récupérer une force musculaire normale.

A 17 ans, pendant une course à pied, nouvelle attaque sévère avec faiblesse musculaire pendant une semaine.

A 22 ans, était apparue une nouvelle crise après plusieurs jours d'activité physique croissante associée à une alimentation légère : la guérison demanda deux semaines.

Le dernier épisode était survenu après une course de 3200 m suivie le lendemain d'une coupe d'arbre.

Il était hospitalisé quelques heures plus tard dans un tableau de détresse respiratoire aiguë avec paralysie des muscles respiratoires et des muscles des membres.

La TA à l'entrée était à 200/100 mm Hg, la température à 38,4 °C, les ROT étaient diminués, surtout au niveau des MI. Les muscles étaient durs. L'examen sensitif était normal.

Son insuffisance respiratoire aiguë a nécessité une trachéotomie et une ventilation assistée. Une biopsie musculaire a été faite à ce

moment.

Sur le plan biologique, les CPK initialement à 200.000 u/100 ml et la créatininémie à 40 mg/l (353,6 mmol/l) se sont normalisées en deux semaines. La recherche de myoglobinurie était positive . L'haptoglobine sérique était normale. La durée d'évolution de cet épisode aigu n'est pas précisée.

Un nouveau bilan a été pratiqué 7 mois après cet épisode aigu, alors que le malade avait complètement récupéré. L'examen clinique était sans doute normal , bien que ceci ne soit pas précisé dans l'observation. Ionogramme sanguin, azotémie, cholestérol, triglycérides, analyse d'urines, étaient normaux.

On notait seulement 44% de lymphocytes à la NF , un facteur rhumatoïde positif et une baisse du complément sérique .

Test ischémique de l'avant bras et électromyogramme étaient normaux . Une deuxième biopsie musculaire et une épreuve de jeûne ont été pratiquées : nous y reviendrons.

OBSERVATION N° 14 :

Son frère de 29 ans émit des urines foncées pour la première fois à 14 ans à la suite d'un exercice intense.

A 15 ans, pendant une montée à vélo de 8 kms, apparurent des crampes dans les mollets suivies d'une raideur et de douleurs dans les cuisses et les avant-bras . Le lendemain, il nota l'émission d'urines foncées.

Il avait présenté au moins 10 épisodes du même type depuis celui-ci , le dernier à l'âge de 27 ans.

Tout allait bien entre les crises aiguës et l'examen clinique ne décelait pas d'anomalies en dehors d'une discrète baisse de la force musculaire des muscles moyens fessiers.

En dehors des crises, les CPK étaient discrètement augmentées à 216 u/100 ml (N de 35 à 175 u/ml) ; TG et cholestérol étaient normaux.

Le complément sérique était bas, comme celui de son frère, mais le facteur rhumatoïde était négatif.

NF, glycémie, uricémie, phosphatases alcalines, azotémie, bilirubine, calcémie, phosphorémie étaient normales.

Test ischémique et électromyogramme étaient normaux.

Nous reviendrons sur les résultats de la biopsie musculaire et de l'épreuve de jeûne.

Aucun des 48 membres de la famille représentant quatre générations, sur lesquels les auteurs ont pu avoir des renseignements, n'avait présenté de symptômes pouvant évoquer un déficit en CPT.

OBSERVATION N° 15

Monsieur AMA... Louis, 45 ans, maçon, sans antécédent, hormis un éthylisme modéré, a été hospitalisé en octobre 1977 dans le service du Pr PASQUIER (Hôtel Dieu de Lyon) , en raison de la survenue 24 heures après un " coup de froid" de douleurs des membres à la fois musculaires et articulaires semble-t-il . Le lendemain, sont apparues des douleurs abdominales en barre irradiant dans la région hypogastrique avec vomissements ; les urines étaient rares et foncées .

L'examen mettait en évidence une douleur à la pression et à l'étirement des masses musculaires qui persista une semaine. Les réflexes idiomusculaires étaient présents, les réflexes ostéotendineux normaux aux membres supérieurs ; par contre ils étaient diminués aux membres inférieurs, ce qui pouvait s'expliquer par l'existence d'une polynévrite dont le malade présentait les symptômes et dont l'origine était alcoolique. Le reste de l'examen était normal.

Le malade signalait un épisode identique un an auparavant survenu après une journée de travail particulièrement intense, et étiqueté à l'époque colique néphrétique .

Devant l'existence d'une oligoanurie (70 cc en 24 h), le malade est muté le lendemain dans le service de Réanimation de l'Hôtel-Dieu (Pr MICHEL) : le tableau clinique est identique , le malade apyrétique, mais le bilan biologique est fortement perturbé.

- Azotémie à 25 mmol/l, créatininémie à 600 micromol/l, hyperkaliémie à 7,2 mmol/l, réagissant bien à un traitement oral par résine échangeuse d'ions, tous signes stigmates de l'insuffisance rénale aiguë .
- Hyperleucocytose à 21,6 éléments/l dont 86% de polynucléaires neutrophiles.
- Transaminases élevées avec SGOT à 1200 UI/l et SGPT à 440 UI/l (N < 25).

Les jours suivants furent marqués par l'installation d'une anurie complète, nécessitant 5 séances d'hémodialyse pour contrôler l'hyperazotémie et surtout la tendance persistante à l'hyperkaliémie. La reprise de diurèse s'amorça 15 jours après le début de l'anurie. La créatininémie était normalisée un mois après le début de l'insuffisance rénale aiguë dont le malade ne garda pas de séquelle. Une recherche de myoglobinurie faite 3 semaines après le début de la crise s'était révélée négative. Un mois après cet épisode, les enzymes sériques n'étaient pas normalisés : CPK à 1860 mU/ml (N<65), SGOT à 80 UI/l, SGPT à 58 UI/l.

Une biopsie de foie ne montrait alors qu'un aspect de l'hépatite infectieuse, sans aucun signe de spécificité : il était noté quelques vacuoles de stéatose (Dr J.A. GRIMAUD).

Une biopsie cutanée était normale.

Une biopsie musculaire du vaste externe fut effectuée le 23.11.77; nous y reviendrons.

L'électromyogramme était normal.

Le malade quitte l'hôpital fin novembre et revient en consultation début janvier 1978.

L'examen clinique est alors strictement normal, mais sur le plan biologique, les CPK au repos restaient élevées à 371 mU/ml (N < 65). Par contre, les transaminases étaient normales. La clairance à la créatinine était normale.

Mr AMA... est hospitalisé à nouveau en février 1978 pour un épisode d'arthralgies bilatérales prédominant aux membres supérieurs, accompagnées d'une éruption papuleuse prurigineuse à localisation essentiellement thoracique . La température était normale et il n' a pas été retrouvé

de syndrome infectieux ou inflammatoire biologique: aucune étiologie n'a pu être retrouvée expliquant cette symptomatologie .

- Les enzymes sériques étaient par contre élevés:
  - lacticodéshydrogénase à 600 UI/l (N < 240) le 28/2, à 450 le 2/3, 425 le 3/3, 195 le 9/3.
  - CPK à 9080 mU/ml (N < 65) le 28/2, 1480 mU/ml le 9/3.
  - SGOT à 155 UI/l le 28/2, 140 le 3/3.
  - SGPT à 25 le 28/2.
- Une recherche de myoglobinurie a été négative 6 jours de suite.
- La fonction rénale était normale.
- L'électromyogramme (Dr BOULLIAT) révélait un tracé d'aspect myogène dans le deltoïde et à un degré moindre dans le quadriceps gauche ainsi qu'un ralentissement discret des vitesses de conduction dans les deux sciatiques poplités internes.
- Une seconde biopsie fut prélevée au niveau du deltoïde droit , révélant de discrets aspects de myonécrose disséminée très segmentaire.

Le malade quitte à nouveau le service le 10/3/78 : l'examen clinique était normal et le patient ne se plaignait plus d'aucune symptomatologie fonctionnelle.

Mr AMA... est hospitalisé à nouveau en urgence en juillet 1978. Quelques heures après une marche de plusieurs kilomètres , étaient apparues de violentes douleurs abdomino-lombaires à type de brûlures, irradiant dans les organes génitaux externes et les membres inférieurs. Les urines étaient rares et foncées. A l'hôpital, quelques heures plus tard (services du Pr PASQUIER , puis du Pr MICHEL) , le tableau clinique était dominé par la persistance des douleurs abdominales , une cyanose et une vaso-constriction périphérique intenses, témoignant d'un état de choc. On notait

par ailleurs une tétraparésie avec abolition des réflexes ostéo-tendineux . Le malade était presque anurique.

Le tableau biologique était tout aussi préoccupant :

- acidose (pH= 7,25 , RA = 12,5 mmol/ℓ) hyperkaliémique (K = 7,6 mmol/ℓ), hyperazotémie à 18 mmol/ℓ, créatininémie à 450 micromol/ℓ, témoignaient de l'insuffisance rénale aiguë.
- Les recherches de myoglobinurie et d'hémoglobinurie étaient positives.
- Les enzymes sériques étaient très élevées : SGOT à 850 UI/ℓ, SGPT à 450 UI/ℓ (N < 25), lacticodéshydrogénase à 1372 UI/ℓ (N < 240) et CPK à 28000 mU/mℓ (N < 65), témoignant d'une lyse musculaire majeure.
- On notait en outre une hyperamylasémie à 1243 U/ℓ (N de 100 à 310) et une amylasurie à 2000 U/ℓ, reflets d'une réaction pancréatique sévères.
- Enfin, la numération formule sanguine montrait une hyperleucocytose à 21,1 éléments/ℓ, dont 91% de polynucléaires neutrophiles.

Devant ce tableau dominé par une hyperkaliémie menaçante secondaire à une lyse musculaire intense, une épuration extra rénale était mise en route , ne permettant après 8 heures de dialyse que de ramener la kaliémie à 6 mmol/ℓ. 12 heures après, malgré ingestion et lavement de résines échangeuses d'ions (KAYEXALATE *) à fortes doses, la kaliémie était à nouveau à 7,6 mmol/ℓ. Une nouvelle épuration extra-rénale était mise en route : 3 heures après son début, la kaliémie était toujours à 7,7 mmol/ℓ, accompagnée d'une acidose métabolique . Le décès du malade est survenu en cours d'hémodialyse dans un tableau de collapsus irréversible avec fibrillation ventriculaire ne réagissant à aucun traitement., et d'hémorragies digestives abondantes.

Une biopsie musculaire post-mortem immédiate a été faite . Une biopsie hépatique faite au cours de l'autopsie du malade a objectivé

une stéatose à moyennes et grande vésicules, non systématisées et d'intensité moyenne, confirmant donc les données de la première biopsie hépatique.

Une biopsie rénale a montré un aspect de néphrite tubulaire aiguë hémo ou myoglobinurique.

CHAPITRE II - ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE

I- EST-IL POSSIBLE A PARTIR DE CES DIFFERENTS CAS DE TRACER LES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE CETTE MALADIE ?

A- Le sexe:

La prédominance masculine est très nette puisque sur les 15 malades, 14 sont de sexe masculin et 1 seulement de sexe féminin (Obs. N° 9).
(Cf tableau 2).

B- Les antécédents familiaux :

On ne retrouve aucun antécédent familial dans les diverses observations qui en font mention. Mais les deux cas rapportés par BANK et les deux cas signalés par PATTEN concernant chaque fois deux frères : ceci est en faveur d'une transmission génétique du type autosomique récessive.

C- Les antécédents personnels:

Aucun antécédent particulier, pouvant influencer la maladie, n'est à retenir dans aucun cas, si ce n'est peut être l'éthylisme avoué du malade de l'observation N°15, l'hyperlipidémie chronique de type II b du malade de l'observation N°1 et celle de type IV pour les malades des observations 2 et 11. En particulier, aucune myopathie avérée n'est signalée.

D- L'âge présumé de survenue des symptômes:

Il est toujours précoce , allant de 2 ans (obs.N°9) à 45 ans

observation n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sexe	M	M	M	M	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M	M

Tableau n° 2 = Répartition des malades selon le sexe.

observation n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Age en années	13	20	12	12	14	21	14	13	2	3	12	18	6	14	40

Tableau n° 3 : Age présumé de survenue des premiers symptômes.

observation n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Age en années	29	33	21	16	16	28	20	34 ?	17	21	22	20	30	29	45

Tableau n° 4 = Age de diagnostic de la maladie.

observation n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Années	16	13	9	4	2	7	6	21 ?	15	18	10	2	24	15	5

Tableau n° 5 = Délai en années entre la survenue présumée des premiers symptômes et le diagnostic de la maladie.

environ (Obs. N°15), mais le plus souvent est noté au cours de la deuxième décennie.

Il est bien sûr difficile de définir avec exactitude le moment de début des troubles, mais on peut remarquer qu'ils surviennent soit lors de la première enfance (Obs. N°9,10,13) lorsque l'enfant commence à marcher et à courir, soit lors de l'adolescence, quand l'activité physique devient généralement intense. Seul le patient de l'observation N° 15 semble avoir présenté des troubles tardivement (40 ans): toutefois son décès a empêché de rechercher de façon approfondie des signes évocateurs survenus plus précocément .

On conçoit de toute façon qu'il puisse être difficile de faire préciser la date de début des troubles quand elle remonte de nombreuses années en arrière.
(cf. tableau 3).

E- L'âge de diagnostic de la maladie :

Plusieurs point sont intéressants à noter :

- il existe un décalage souvent considérable entre le début des symptômes et la date de diagnostic de la maladie.
Les écarts varient de deux ans (obs. N° 5 et 12) à 24 ans (obs.N°13).
cf tableaux 4 et 5 .
- Plusieurs explications peuvent être données pour expliquer ce phénomène :

. il serait d'abord intéressant de pouvoir préciser dans tous les cas la date de la première consultation médicale motivée par les signes de la maladie. Quand on peut le préciser , il faut constater

que la première hospitalisation se fait à distance de l'apparition des premiers symptômes (jusqu'à 16 ans pour le malade de l'observation N° 13).

. Par ailleurs, le diagnostic n'a jamais été établi d'emblée lors de la première hospitalisation, tout au moins dans les cas où cette date est précisée. Il ne faut pas oublier que le premier cas décrit dans la littérature l'a été en 1973 ; en outre le diagnostic ne peut être prouvé que par un dosage enzymatique encore peu pratiqué.

La méconnaissance de la maladie explique donc le retard du diagnostic. Il est probable que les cas diagnostiqués seront de plus en plus nombreux et le seront de plus en plus tôt, du fait de la publication des premiers et du fait du développement des techniques de dosage.

F- Les circonstances de survenue des symptômes :

Elles sont remarquables par leur caractère stéréotypé , leur constance et sont un des éléments majeurs du diagnostic.

- L'élément dominant est l'apparition des symptômes après une activité physique prolongée.

Dans tous les cas (sauf pour les malades des observations N° 5 et 15, nous y reviendrons), cette notion d'effort prolongé est retrouvée et rapportée spontanément par le patient comme facteur déclenchant fréquent. L'activité physique en cause est variable : marche prolongée, courses de longues distances, matches de football , transport d'objets lourds, cyclisme. Les malades ne signalent jamais l'apparition de signes musculaires après des efforts brefs, même intenses, tel que courir un 100 mètres par exemple.

- Un certain nombre de nuances doivent être apportées à ces faits, cependant :

. si des malades décrivent l'apparition des signes après un effort prolongé et souvent intense, certains signalent la survenue de crises en l'absence de ce facteur déclenchant (Obs. N° 1-2-5-6-7-9-15). Toutefois, cette notion est sans doute difficile à préciser par un interrogatoire , d'autant que les faits remontent souvent à plusieurs années.

. Par ailleurs, certains malades étaient capables de fournir un effort prolongé sans la survenue de symptômes musculaires (obs. 1-2-3-7-9). Toutefois, dans la plupart des observations, cette donnée n'est pas explicitée.

- Un autre élément joue un rôle important dans le déclenchement des crises : le jeûne ou tout au moins une alimentation moindre que celle ingurgitée normalement.

. Dans les observations publiées , on ne retrouve pas cet élément comme facteur déclenchant isolé.

. Par contre, huit malades (obs. N° 2-3-4-6-8-10-11-13) signalent que les épisodes musculaires surviennent lors de la conjonction d'un effort physique prolongé et d'une alimentation nulle ou insuffisante. Le jeûne est donc incontestablement un élément favorisant important.

- Dans l'observation N°4, le malade signale voir la probabilité des attaques augmentée par le froid ou par des repas riches en lipides (on ne sait pas s'ils sont riches ou pauvres en glucides). Ces faits ne sont pas signalés dans les autres cas.

Retenons donc, comme élément primordial du diagnostic, la survenue des crises au décours d'un effort physique intense et prolongé, surtout s'il est associé à un jeûne de plusieurs heures précédant l'effort.

G- Les manifestations cliniques de la maladie :

Deux types de symptômes peuvent inaugurer la crise: des signes musculaires ou des signes rénaux.

1- Les signes musculaires fonctionnels :

Ils sont en règle générale au devant de la scène clinique. On les retrouve dans tous les cas, sans exception.

a- Les myalgies sont constantes : sans caractère particulier, leur intensité est variable , mais toujours suffisante pour imposer l'arrêt de l'activité physique en cours et le repos. Elles imposent parfois le confinement au lit (obs.N°3).

b- Des crampes sont également souvent mentionnées (obs. N° 2-3-7-8-9-13), associées aux myalgies.

Pratiquement tous les groupes musculaires peuvent être atteints. Il existe cependant une nette prédominance pour les muscles des membres tant supérieurs qu'inférieurs (biceps, quadriceps, deltoïde...) dont l'atteinte est signalée chez tous les malades pour qui sont précisées les localisations douloureuses.

Des douleurs abdominales sont également fréquemment notées (obs. N° 2-5-10-15) à type de " barre abdominale".
Sont encore signalées des douleurs au niveau du dos (obs.N°2-5-6-7-15),

du cou (obs.N°6), de la machoire (obs. N° 10), des muscles respiratoires (obs. N° 8-13).

2- Les signes rénaux :

Ils sont le reflet de la souffrance musculaire sous forme de myoglobinurie. Elle est constamment retrouvée. Dans deux observations seulement, elle n'est pas prouvée formellement (obs. N° 11-15), mais il s'agit de deux malades avec insuffisance rénale aiguë anurique rendant sa recherche impossible.

Dans le cas du malade de l'observation N° 15, une myoglobinémie a été retrouvée et pour le malade de l'observation N° 11 il est plus que probable que l'insuffisance rénale aiguë était en relation avec la myolyse.

Dans tous les cas , l'émission d'urines foncées est signalée par le malade lui-même. Elle survient toujours aussi au décours d'un effort intense et prolongé et accompagne ou suit les myalgies de quelques heures. On ne peut cependant préciser si les épisodes myalgiques s'accompagnent toujours d'une myoglobinurie . Il semble par contre pour le malade de l'observation N°1 que soient survenus des épisodes myoglobinuriques sans douleurs musculaires signalées.

L'importance de l'atteinte rénale est variable, 10 malades sur 15 ont une fonction rénale normale au cours de leur hospitalisation. 4 malades (obs. N° 1-2-11-15) ont une insuffisance rénale aiguë (anurique avec certitude pour les malades des observations 11 et 15, anurique ou à diurèse conservée pour les deux autres), nécessitant des épurations extra-rénales : hémodialyse pour les malades des observations N° 1-2--15,

dialyse péritonéale pour le malade de l'observation N° 11.

Les patients des observations N° 1-2 et 11 ont fait un seul épisode d'insuffisance rénale aiguë et ont guéri sans séquelles. Le malade de l'observation N° 15, par contre, a fait deux épisodes d'insuffisance rénale aiguë anurique à huit mois d'intervalle : le premier a évolué favorablement après épuration extra-rénale avec guérison sans insuffisance rénale résiduelle; le second épisode par contre a été responsable du décès du malade par hyperkaliémie en cours d'hémodialyse.

Lors de son hospitalisation, le patient de l'observation N° 13 avait une insuffisance rénale attestée par une créatininémie à 353 micromoles par litre, qui a spontanément régressé en deux semaines sans nécessiter de traitement particulier.

3- L'examen clinique :

Si la symptomatologie fonctionnelle est importante, l'examen clinique est lui de peu de secours .

a- L'examen lors des crises.

Les résultats n'en sont rapportés que dans certaines observations (N° 5-6-7-8-10-13-15).

. Seul l'examen clinique du malade de l'observation N° 5 semble avoir été strictement normal.

. Dans tous les autres cas, les masses musculaires sont douloureuses à la palpation, surtout au niveau des membres. La plupart des groupes musculaires peuvent être atteints (obs. N° 7).

. Les muscles sont tendus, infiltrés (obs. N° 8-10-13-15) ou non.

. La force musculaire est une atteinte de façon très variable :

- parfois pas du tout (obs. N°5-6)

- parfois modérément (obs. N°7 = cotée 4/5; N° 8 = cotée 3/5; N° 15).

- parfois de façon très importante comme dans les observations N° 10 et 13.

.Chez le malade de l'observation N°10, l'atteinte des muscles respiratoires est au premier plan avec dyspnée à type de polypnée superficielle , capacité vitale très altérée (400 ml), insuffisance respiratoire nécessitant intubation et ventilation assistée . Chez ce malade toute mobilisation était difficile.

. De même dans l'observation N° 13 , le tableau clinique est dominé par une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une trachéotomie et une ventilation assistée.

Le reste de l'examen était normal chez tous les patients.

Comme on le voit le tableau clinique lors d'une crise est très variable d'un malade à l'autre pouvant aller de l'absence de signes objectifs à l'impotence fonctionnelle totale et à l'insuffisance respiratoire grave nécessitant une ventilation assistée.

Chez un même malade , l'intensité des crises varie également beaucoup puisque par exemple pour les patients des observations N° 10 et 13, les épisodes antérieurs, s'ils avaient été responsables d'une sensation de malaise et de gêne respiratoire , n'avaient jamais atteint la gravité décrite au cours de l'hospitalisation.

Il n'est jamais fait de rapprochement entre l'intensité ou la

durée de l'effort physique entrepris et la gravité de la crise qui s'ensuit.

b- L'examen en dehors des crises.

Il est tout à fait remarquable par son caractère toujours normal sur le plan neuro-musculaire : notamment ne sont jamais notées une atrophie ou une diminution de la force musculaire.

H- Evolution.

1- Evolution des crises :

On peut dire qu'elle est réversible spontanément dans la très grande majorité des cas: la récupération est alors complète sans séquelles.

Un malade est décédé sur les quinze , témoignant de la gravité potentielle de la maladie. Cette évolution fatale du patient de l'observation N° 15 est la conséquence de la myolyse aiguë responsable d'une acidose hyperkaliémique à l'origine de la fibrillation ventriculaire irréversible . L'épuration extra-rénale par hémodialyse n'a pas permis la correction de l'hyperkaliémie, ce qui témoigne de l'importance de la nécrose musculaire.

Les quatre autres malades ayant eu une insuffisance rénale aiguë (obs. N° 1-2-11-13) ont par contre guéri de leur épisode sans séquelles : trois après épuration extra-rénale(obs. N°1-2-11), le malade de l'observation N°13 a guéri spontanément .

Rappelons enfin que les malades de CARROLL (obs. N°10) et de PATTEN (obs. N°13) n'ont survécu (et récupéré complètement) que grâce à de lourds moyens de réanimation : intubation et ventilation

assistée. Pour le patient de CARROLL, l'évolution a d'ailleurs été accompagnée d'une complication typique de réanimation, à savoir une pneumopathie d'inhalation à pneumocoques qui a guéri sous Pénicilline.

Dans les autres cas, les plus nombreux, où l'évolution de la poussée est spontanément favorable, il est difficile de prévoir la durée de la crise. Les différentes observations sont peu explicites à ce sujet et certaines ne donnent aucune indication (obs. N°1-2-4-5-8-12).

- Le malade de CARROLL signale un retour à la normale après une ou deux heures de repos complet .

- Celui de DI DONATO note une récupération musculaire complète en trois jours.

- CUMMING signale que lors de la première poussée, les douleurs musculaires avaient disparu en 48 heures, les urines s'étaient éclaircies en une semaine. Les épisodes ultérieurs ont duré de un à trois jours, sauf une fois : une semaine.

- Un de malades de REZA signale simplement une guérison " rapide", un autre chiffre la durée de deux à sept jours.

- Le patient d'HOSTETLER récupère en trois à quatre jours.

- Le malade de l'observation N° 13 récupérait habituellement en 24-48 heures, en une occasion, cependant, quinze jours furent nécessaires pour observer la disparition complète des symptômes.

- Par contre, le malade de l'observation N° 15 souffre de myalgies pendant trois semaines, lors de sa premère hospitalisation.

L'évolution est donc extrêmement variable d'un cas à l'autre, la durée des poussées variant de quelques heures à trois semaines environ pour les cas les plus sévères.

2- Evolution de la maladie.

Les renseignements fournis par la littérature ne sont pas très précis en ce qui concerne la fréquence des différents épisodes. Aucun chiffre n'est donné pour les cas N° 2 et 12.

- Le malade de l'observation N° 1 a fait plusieurs épisodes de myoglobinurie sans précision sur leur fréquence; de même pour le patient de l'observation N° 10 qui a eu de " nombreuses" poussées.

- Les indications sont un peu plus précises dans les autres observations :

. le malade de l'observation N° 11 a eu trois crises en deux ans,

le malade de l'observation N° 12 a eu cinq crises en deux ans,

le malade de l'observation N° 3 a eu deux crises par an pendant huit ans.

. Le patient de l'observation N° 4 signale quatre épisodes de myoglobinurie en quatre ans.

. Le patient de l'observation N° 7 en signale quatre en trois ans, mais en avait eu auparavant .

. Le malade de l'observation N° 8 a eu en moyenne une attaque par mois pendant dix ans , mais avec parfois des épisodes quotidiens.

. Trois à quatre crises par an pour les cas N° 9 et 6.

. Six en vingt quatre ans pour le malade de l'observation N° 13 , douze en treize ans pour le malade de l'observation N° 14.

. Enfin, trois épisodes en deux ans pour le patient de l'observation N° 15.

Là encore la fréquence des poussées est assez différente selon les cas, mais le plus souvent de l'ordre de deux à quatre par an.

Il est à noter que les malades ayant les formes les plus sévères de la maladie ont eu plutôt moins de crises que les autres : ceci est probablement lié au fait que les formes invalidantes ont nécessité une hospitalisation plus précoce permettant donc le diagnostic de la maladie . En outre, un malade (observation N° 15) est décédé peu de temps , semble-t-il, après le début des manifestations du syndrome.

Quoi qu'il en soit un fait reste acquis : la maladie évolue par crises d'intervalle variable chez un même individu et d'un individu à l'autre. La gravité des poussées semble imprévisible et n'est pas en relation avec l'ancienneté de la maladie.

Ainsi, le malade de l'observation N° 8, pour qui la fréquence des crises est la plus grande n'a jamais eu de complication grave , telles une insuffisance rénale aiguë ou une insuffisance respiratoire : il a toujours guéri spontanément au bout de quelques jours.

3- Etude pronostique de la maladie.

Il est actuellement impossible de connaitre le potentiel évolutif de la maladie à long terme. Elle n'est, en effet, connue que depuis quatre ans et l'on ne dispose pas d'un recul suffisant pour appréhender ses conséquences à longue échéance.

On peut seulement dire qu'il existe un potentiel évolutif grave du fait de ses complications : insuffisance rénale aiguë, insuffisance respiratoire aiguë , dont les risques vitaux sont, eux, bien connus.

Il est certain que le diagnostic de plus en plus fréquent et le recul du temps permettront de préciser le devenir à long terme des malades.

Après avoir analysé les différentes observations portées à notre connaissance, il est donc possible de définir les principales caractéristiques cliniques de la maladie :

- le déficit en carnitine-palmityl-transférase (CPT) musculaire touche essentiellement les hommes.
- Ses premières manifestations apparaissent le plus souvent au cours de la deuxième décennie, parfois lors de la première enfance, exceptionnellement à l'âge adulte (observation N° 15).
- A la suite d'un exercice physique prolongé, surtout s'il est fourni à jeûn, apparaissent des myalgies et parfois des crampes touchant

les groupes musculaires concernés par l'effort accompli. Ces douleurs imposent au minimum la suspension de tout exercice , mais peuvent être responsables d'une baisse de la force musculaire pouvant réaliser à l'extrême un tableau d'allure quadriparétique ou un tableau d'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation assistée.

- Dans les heures qui suivent apparait une myoglobinurie, traduite le plus souvent par l'émission d'urines foncées, mais dont la gravité peut aller jusqu'à l'installation d'une insuffisance rénale aiguë anurique.

- L'évolution de la crise se fait le plus souvent vers la résolution spontanée et complète en quelques heures à quelques jours; l'examen clinique est absolument normal entre les poussées. Mais la gravité du tableau peut imposer l'hospitalisation en urgence et l'emploi de méthodes de réanimation lourde (épuration extra rénale, ventilation assistée).

- Les épisodes se succèdent de façon imprévisible , en général plusieurs fois par an.

- Le pronostic vital peut être engagé du fait des complications décrites. Le pronostic à long terme ne peut être précisé pour l'instant.

II- ETUDE BIOLOGIQUE DE LA MALADIE .

A- LES PERTURBATIONS HUMORALES.

1- Le bilan sanguin habituel généralement pratiqué au cours d'une hospitalisation n'apporte aucun renseignement particulier : numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, électrolytes sanguins, électrophorèse des protéines ... sont normaux dans tous les cas.

Trois types d'examens, cependant, sont intéressants à considérer :

a- En premier lieu, il est évident qu'on retrouve les stigmates sanguins de l'insuffisance rénale aiguë quand elle existe : hyperazotémie, élévation de la créatinine sanguine, acidose, hyperkaliémie , et dans les urines une baisse de la concentration uréique.

Les caractéristiques de l'insuffisance rénale n'ont rien de spécifique à cette maladie : il faut cependant noter que, quelle qu'en soit l'étiologie , les insuffisances rénales aiguës par souffrance musculaire aiguë sont responsables d'hyperkaliémie particulièrement importante, récidivante et difficile à juguler même par épuration extra-rénale. Le malade de l'observation N° 15 en est la preuve ; il est décédé du fait d'une hyperkaliémie incontestable.

En outre, l'acidose métabolique , toujours importante en cas de myolyse , ne fait que renforcer cette hyperkaliémie.

b- Le bilan lipidique.

Il est pathologique chez trois malades et il est intéressant de noter que ces trois malades ont eu une insuffisance rénale aiguë. Or celle-ci peut être responsable par elle même d'anomalies lipidiques.

. Le malade de l'observation N°1 avait de façon chronique une hyperlipidémie de type II b avec hypercholestérolémie (2,40 à 2,60 g/l), hypertriglycéridémie entre 3 et 7 g/l (N < 1,40) et à l'électrophorèse une augmentation des prébéta et bétalipoprotéines .

. Le malade de l'observation N° 2 avait une hypertriglycéridémie à 2,60 g/l (hyperlipémie de type IV avec élévation des prébétalipoprotéines à l'électrophorèse).

. Quant au malade de DI DONATO (obs.N°11), il avait au repos une triglycéridémie à 2,32 g/l et une cholestérolémie à 2,70 g/l. En crise, la triglycéridémie était à 3,15 g/l.

Par contre, dans tous les autres cas publiés, le bilan lipidique était normal. Du fait de la fréquence de l'hyperlipémie dans la population générale, il est difficile de faire un rapport de cause à effet entre le déficit en CPT et cette anomalie, surtout dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë.

c- Les enzymes sériques .

Leur étude est intéressante pour l'orientation du diagnostic. Il convient là encore de distinguer les résultats obtenus en crise et ceux obtenus en dehors des poussées. Les unités employées varient selon les auteurs et expliquent la disparité des chiffres cités.

➡ En dehors des poussées:

On en connait les résultats pour les malades des observations N° 1-2-3-5-9-10-11-12-14.

Quatre enzymes ont été étudiées, mais pas toujours toutes pour chaque malade :

- la créatine phosphokinase (CPK)
- le lactate déshydrogénase (LDH)
- les transaminases SGOT
  SGPT

L'élévation de leur taux sanguin témoigne d'une souffrance tissulaire, musculaire en particulier.

L'étude différentielle des iso-enzymes des CPK et de la LDH ne semble pas avoir été faite.

Pour sept malades sur neuf, les valeurs trouvées à l'état basal sont normales. Seul le malade de CARROLL (obs. N° 10) a des CPK élevées au repos : 260 u/l (N < 145) , les autres enzymes n'ont pas été étudiées semble-t-il. Cette mesure a été faite au cours de la première hospitalisation du malade,probablement justifiée par une poussée, et on ne connait pas l'intervalle entre la crise et la détermination du taux des CPK. Or, on va voir que la normalisation des enzymes sériques est de l'ordre de plusieurs semaines. Il est donc fort possible, sinon probable, que la mesure ait été faite alors que persistaient des stigmates biologiques de la crise. Il n'y a pas de raison d'observer une élévation des CPK en dehors des crises.

A l'état basal , le bilan enzymatique sérique n'apporte donc aucun renseignement particulier.

+ Au cours des poussées :

Chez tous les malades étudiés (obs. N° 3-5-6-7-8-10-11-13-14-15), on observe une élévation importante des enzymes sériques.

- CPK :

- Le malade de CARROLL avait un taux à 50.000 mU/ml (N < 145) au 2ème jour

et encore à 457 mU/ml au 11ème jour.

- Celui de HERMANN avait 670 " sigmo-unités" le premier jour (N $<$ 20). Le taux s'est normalisé au 45ème jour.

Il est intéressant de noter qu'il s'agit de la seule observation où l'on puisse suivre l'évolution enzymatique (tableau N° 1). On constate ainsi que CPK, aldolase, SGOT, SGPT, LDH restent toutes anormales après 7 jours et se sont toutes normalisées au 45 ème jour.

Le tableau clinique de ce malade n'était pas particulièrement sévère : il semble donc que les stigmates enzymatiques d'une crise persistent assez longtemps après la guérison clinique, et de ce fait, la détermination du taux des enzymes sériques reste intéressant même à distance de l'épisode aigu et peut même orienter rétrospectivement le diagnostic.

- Pour le malade de l'observation N° 11: 322 UI/ml au 2ème jour (N $<$ 140), et 7166 UI/l pour le patient de l'observation N° 3.

- 44600 mU/ml dans le cas de l'observation N° 7; 21000 mU/ml pour le cas de l'observation N°8.

- 31000 mU/ml pour le malade de l'observation N° 6
- 28000 mU/ml " " N° 15
- 200000 mU/ml " " N° 13

Il n'est pas possible avec ces données de faire une relation entre l'intensité de la scène clinique et l'importance de l'élévation enzymatique.

Les CPK ont en outre été dosées chez le malade de SCHOLTE après un exercice (5 km de course à pied): il a été observé une nette élévation à 4720 mU/ml ; de même HOSTETLER (obs. N°6) chez son malade après

un jeûne de 72 h (12000 mU/ml) et PATTEN (obs. N°14) après un jeûne de 42 h (de 216 U/100 ml à 2880 U/100 ml).

- De même façon les transaminases (SGOT surtout, SGPT aussi) sont élevées lors d'une poussée (obs. N°5-6-7-8-15) ainsi que la LDH (obs. N° 6-7-8-15) et l'aldolase (obs. 6-7-8) , cette dernière enzyme ayant une élévation moins franche de son taux que les précédentes.

A noter que pour le malade de l'observation N°6 , alors que les CPK avaient franchement augmenté après un jeûne de 72 heures, les SGOT sont restées normales.

Du bilan biologique sanguin courant pratiqué chez ces malades, hormis les signes de l'insuffisance rénale aiguë quand elle existe , on ne peut retenir que l'élévation franche des enzymes reflétant une souffrance tissulaire, en particulier des CPK. Les taux se normalisent entre les poussées.

CHAPITRE III - RAPPEL HISTOLOGIE - METABOLISME MUSCULAIRE

Avant d'analyser les éléments permettant d'affirmer le diagnostic- à savoir le dosage enzymatique sur biopsie musculaire- il importe de faire un rappel physiologique succint sur l'histologie du muscle et son métabolisme physiologique.

I- RAPPEL HISTOLOGIQUE

Il est maintenant bien établi que les muscles des mammifères sont composés de plusieurs types de fibres dont les activités enzymatiques sont différentes.

Dans chaque type de fibre, l'activité des enzymes de la glycolyse est inversement proportionnelle à l'activité des enzymes de l'oxydation et du métabolisme des lipides (35-43-121).

Ces différences montrent que certaines fibres musculaires tirent l'énergie nécessaire à la contraction surtout de la glycolyse anaérobie , alors que d'autres l'obtiennent principalement par oxydation des lipides.

La nomenclature des différents types histochimiques de fibres musculaires striées varie selon les auteurs : certains en distinguent deux, les nommant I et II (47), d'autres en individualisent trois, les nommant A, B et C (131).

Il est également intéressant de noter que les fibres de type II ont une vascularisation capillaire moindre que celles de type I et que le nombre de capillaires autour de chaque fibre musculaire est directement proportionnel au métabolisme oxydatif de la fibre (122).

Les fibres musculaires de type II " glycolytique" stockent leur substrat énergétique sous forme de glycogène qui est dégradé sans consommation d'oxygène, en anaérobiose donc. La vascularisation capillaire, peu importante, sert donc juste à l'éliminationde l'acide lactique formé et au remplacement de glycogène utilisé.

Au contraire, les fibres de type I ont un métabolisme énergétique comparable à celui du muscle cardiaque, destiné à des contractions répétées pendant un temps très long . Les besoins énergétiques sont tels que les fibres ne peuvent pas stocker suffisamment de substrats, ne peuvent se permettre d'utiliser ces substrats incomplètement en laissant aux autres tissus le soin d'assurer le travail biochimique. Les fibres doivent donc recevoir constamment à partir de la circulation sanguine un approvisionnement en substrats énergétiques et oxygène. Ceci explique leur importante vascularisation capillaire.

II- LE METABOLISME LIPIDIQUE DANS LE MUSCLE

Il est indispensable de le préciser, puisque c'est à ce niveau qu'interviennent les carnitine-palmityl-transférases.

Les fibres de type I qui fonctionnent en aérobiose utilisent comme substrat énergétique les acides gras (AG) à longue chaine . La mobilisation des AG à partir des réserves lipidiques joue un rôle d'autant plus important que l'exercice se prolonge , et dans l'effort prolongé, les AG fournissent une source majeure d'énergie.

Ils sont transportés dans le sang liés à l'albumine ou estérifiés en triglycérides à l'intérieur des lipoprotéines.

La lipoprotéine lipase probablement située dans les cellules épithéliales des vaisseaux sanguins sépare les AG des lipoprotéines.

Les AG passent du sang dans le muscle où sont libérés par hydrolyse des TG endogènes. Ils sont alors dans la cellule musculaire transportés vers la mitochondrie liés à des protéines intracellulaires (100).

L'acide gras à longue chaine, comme l'acide palmitique doit dans un premier temps être activé sur la face externe de la membrane externe de la mitochondrie (36-111-) en acyl CoA grâce à de l'ATP et du CoA SH, réaction catalysée par une enzyme , la palmityl CoA synthétase.

L'acyl CoA peut alors avoir une double destinée :

- être estérifié dans le cytoplasme en glycérol 3 phosphate utilisé pour la synthèse des TG et phospholipides.
- Se combiner à la carnitine sur la face externe de la membrane interne de la mitochondrie pour former la palmityl carnitine , réaction catalysée par la carnitine palmityl transférase I (22-69-142-149).

La palmityl carnitine peut alors être transportée à travers la membrane interne mitochondriale.

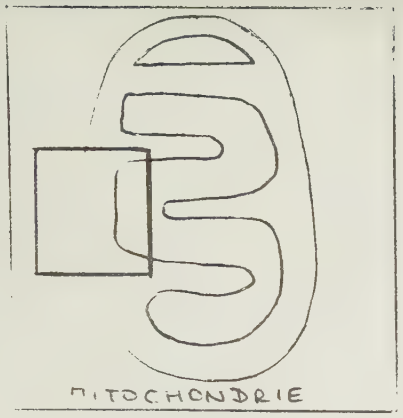
Une autre enzyme, la CPT II située sur la face interne de la membrane interne de la mitochondrie permet la libération de carnitine et palmityl CoA (112-118). La carnitine ainsi libérée peut être retransportée à travers la membrane interne mitochondriale et servir à nouveau au transfert intramitochondrial d'une molécule de palmityl CoA.

Quant à l'acyl CoA intra mitochondrial , il joue son rôle de substrat énergétique en étant oxydé en CO_2 et H_2O par la β-oxydation et le cyle de Krebs.

SCHEMA N° 1.

Métabolisme des acides gras dans la mitochondrie musculaire.

Le schéma représente une partie d'une mitochondrie.



ATP + CoASH + palmitate

PPi + AMP + palmitoyl-CoA

PCS

triglycérides
phospholipides

palmitoyl-CoA + carnitine

CPT I

CoASH + palmitoyl-carnitine

Transporteur de la carnitine

carnitine + palmitoyl-CoA

CPT II

palmitoyl-carnitine + CoASH

Chaîne respiratoire

Beta oxydation

Cycle de KREBS

ATP

acetyl-CoA

Cytoplasme

Membrane externe

Membrane interne

Matrice

PCS: Palmityl-CoA-synthétase

CPT I et II: Carnitine-palmitoyl-transférase I et II.

III- METABOLISME MUSCULAIRE LORS D'UN EXERCICE

Le métabolisme musculaire lors de l'exercice a également été étudié par plusieurs auteurs et les conclusions principales recueillies sont les suivantes. (51-52).

Au cours d'un exercice, la contribution relative en différents types de substrats énergétiques est en grande partie déterminée par la durée et l'intensité de l'exercice.

- Lors d'un effort intense et de courte durée, comme un sprint de 100 mètres, l'énergie est fournie par l'ATP intramusculaire, qui est régénéré à partir de la phosphocréatinekinase . Le processus de production énergétique , appelé " anaérobie alactique" est épuisé en quelques secondes .

- Quand l'exercice se prolonge, le glycogène musculaire est le principal substrat utilisé. C'est la phase " d'anaérobiose lactique", qui aboutit à la formation de lactate dont l'accumulation est d'ailleurs responsable de crampes. La glycogénolyse musculaire est la plus intense pendant les 10 premières minutes de l'exercice (72) . Le glycogène est utilisé principalement par les fibres de type II qui sont activées les premières.

Au fur et à mesure que l'exercice se poursuit et que le débit sanguin musculaire augmente, la participation des substrats énergétiques amenés par le flux sanguin s'accroit.

- Si l'exercice dure de 10 à 40 minutes, la captation de glucose par le muscle est multipliée 7 à 20 fois par rapport à celle de repos, selon l'intensité de l'effort fourni (139). Cet accroissement de l'utilisation de glucose rend compte de 30 à 40% de la consommation totale d'O2 par

le muscle. L'adaptation respiratoire et cardiovasculaire permet alors à l'organisme de fonctionner en aérobiose. Les acides gras alibres (AGL) interviennent également pour 40% dans la fourniture énergétique ; le reste de la consommation d'O2 est du à l'oxydation des substrats intramusculaires (glycogène et lipides musculaires).

- Après 40 minutes d'exercice, le glucose apporté par le courant sanguin représente 75 à 90% de la consommation globale d'hydrates de carbone . Ceci témoigne d'une baisse progressive de la disponibilité en glycogène musculaire avec le prolongement de l'effort (139).

- Au delà de 40 minutes, la part d'utilisation du glucose augmente jusqu'à atteindre un pic de la 90 ème à la 180 ème minute avant de diminuer légèrement (2). Par contre l'utilisation des AGL ne cesse de croitre, atteignant 70% environ à la 4ème heure.

- Au delà de la 4ème heure d'exercice d'intensité modérée , la contribution relative des AGL à la consommation totale d'oxygène est le double de celle des hydrates de carbone. L'augmentation de la captation des AGL est directement proportionnelle à leur apport par le flux sanguin : ceci est vrai aussi bien pour un exercice de brève que de longue durée.

Ceci montre que l'utilisation des AGL lors de l'exercice musculaire n'est pas régulée seulement par le muscle lui-même, mais aussi par d'autres facteurs tels que la capacité de mobilisation des AG du tissu adipeux.

On peut donc globalement considérer que l'utilisation des substrats énergétiques lors d'un exercice d'intensité légère ou modérée se déroule suivant une séquence triphasique. Successivement le glycogène musculaire,

le glucose sanguin et les AGL sont les substrats prédominants.

Lors d'un exercice intense, il semble exister une plus grande dépendance envers le glycogène musculaire : en effet, l'apparition de l'épuisement coïncide avec la déplétion en glycogène musculaire sans que ce phénomène soit clairement expliqué, d'autant que de grandes quantités de substrats sous forme d'AG sont encore disponibles. Un autre point est important à noter.

L'accroissement de l'utilisation de glucose au cours de l'exercice suggère que seule une augmentation de la production de glucose peut permettre de conserver un pool sanguin de glucose constant.

Sauf dans le cas d'un jeûne très prolongé où le rein produit du glucose ([110]) , le foie est le seul organe capable de produire du glucose et de le libérer dans le courant sanguin.

Au repos, le foie produit environ 150 mg de glucose par minute dont 75% sont produits par glycogénolyse et 25% par néoglucogénèse à partir d'alanine, lactate, pyruvate et glycérol.

Lors d'un exercice de courte durée, l'augmentation de la production glucosée (2 à 5 fois) est assurée presque entièrement par stimulation de la glycogénolyse (stimulation adrénergique de l'effort).

Lorsque l'effort se prolonge plus de 40 minutes, l'utilisation de glucose continue de croitre , alors que le débit glucosé hépatique se stabilise. La glycémie tend donc à diminuer légèrement (2). La part de la néoglucogénèse dans la production de glucose passe de 25% à l'état basal à 45% au cours de l'exercice prolongé; mais la valeur absolue de cette néoglucogénèse triple par rapport au repos.

Les mêmes phénomènes sont observés lors du jeûne (25) : l'hypoglycémie est responsable d'une stimulation adrénergique qui entraine un épuisement progressif des réserves de glucose hépatique par accroissement de la glycogénolyse : en outre la lipolyse du tissu adipeux est augmentée et le flux sanguin d'AG s'accroit. Etant donné le rôle de la CPT dans le métabolisme des AG au niveau des mitochondries , on comprend ainsi facilement que les deux facteurs que sont l'effort prolongé et intense et le jeûne puissent déclencher la survenue de crises par souffrance musculaire aiguë par absence de substrat énergétique utilisable.

CHAPITRE IV: DIAGNOSTIC DE LA MALADIE - BIOPSIE MUSCULAIRE -

La biopsie musculaire est capitale, permettant d'une part une étude histologique et d'autre part les études biochimiques qui, seules, permettent d'affirmer le diagnostic. Une ou plusieurs biopsies ont été pratiquées chez tous les malades.

I- MUSCLE BIOPSIE

Il est précisé dans toutes les observations sauf celles de LAYZER (N°4), REZA(N°9) et PATTEN (N°13-14) :

- quadriceps le plus souvent : cas N° 1-2-3-5-6-11-15 (dans l'observation N°5, il s'agit du jumeau).
- Vaste externe : cas N° 6-7-12-15
- Biceps : cas N° 8-10-11
- Deltoïde : cas N° 15

II- DATE DES PRELEVEMENTS

Il est beaucoup plus intéressant de préciser la date des prélèvements par rapport au déclenchement de la crise. Les renseignements précis manquent souvent. Chez trois malades seulement, une biopsie, a été faite en période de crise (Obs. N° 3-13), ou en post-mortem immédiat (Obs. N° 15).

Il convient de noter que pour quatre de ces malades a été pratiqué uh autre prélèvement musculaire à distance d'un épisode aigu (Obs. N° 3-6-10), et même deux biopsies en dehors d'une poussée pour le nouveau cas rapporté ici (obs. N° 15) . Dans les autres cas, la biopsie a toujours été faite à

distance de la scène clinique aiguë, le délai variant de quelques jours (Obs. N° 11) à plusieurs mois. Souvent le délai n'est pas précisé . Enfin, un des malades de REZA (Obs. N° 7) a eu une biopsie après 54 heures de jeûne.

III- RESULTATS DE L'ETUDE MICROSCOPIQUE

A- En microscopqie optique .

Les prélèvements sont normaux dans la plupart des cas (Obs. N°1-2-3-4-10-11-12-13-14).

Dans les autres cas, les anomalies sont les suivantes :

- accumulation lipidique sous forme de gouttelettes.

. Sur la biopsie du malade de l'observation N°3, faite en crise, sont notées de nombreuses fibres de type I contenant de minuscules vacuoles lipidiques.

. Chez le malade de l'observation N°7 on note une augmentation de la taille et du nombre des particules lipidiques.

. Une " accumulation lipidique" dans l'observation de REZA (N° 9 .)

. Pour le malade de l'observation N°6 est signalée une augmentation du nombre des gouttelettes lipidiques dans les fibres de type I.

- La première biopsie faite au décours d'une poussée pour le malade de l'observation N° 13 montre une dégénérescence des fibres musculaires.
- Une discrète atrophie des fibres de type I chez deux des malades de REZA (Obs. N° 8 et 9).
- Quelques zones localisées de nécrose sans accumulation lipidique (Obs N° 5).

B- En microscopie électronique.

L'observation au microscope électronique a été faite dans plusieurs cas, sans qu'elle soit toujours spécifiée:

1- Elle s'est avérée normale pour les observations N°3-5-11 (en dehors des crises).

2- Diverses anomalies étaient notées dans d'autres observations :

. Observations N° 1 et 2: présence occasionnelle dans les fibres de type I de substances de faible densité non liées à la membrane.

. Observation N° 12 : " dans quelques fibres musculaires, replis exagérés du sarcolemne avec désorganisation de la structure du sarcomère dans les myofibrilles situées juste sous le sarcolemne . Dans quelques fibres, mitochondries contenant beaucoup de granules denses". Des structures lamellaires concentriques de 0,17 µ de diamètre ont été observées à plusieurs endroits près des mitochondries et des gouttelettes lipidiques. La localisation de ces structures près des mitochondries et le fait qu'elles contenaient parfois des granules denses en suggère une origine mitochondriale.

. Observation N° 3: sur la biopsie faite au moment d'une poussée étaient notées :

- une augmentation du nombre des gouttelettes lipidiques
- des mitochondries normales
- l'absence de modifications de type dégénératif , si ce n'est sur quelques coupes un amincissement des capillaires de la membrane basale.

. Observation N° 6 : " importante accumulation

lipidique avec nombreuses vacuoles pouvant atteindre 12 μ de diamètre, retrouvées dans les espaces intermyofibrillaires. Quelques fibres musculaires contenaient des rangées parallèles de vacuoles parsemées entre les mitochondries. Les vacuoles lipidiques n'étaient pas enfermées dans les membranes mitochondriales. La structure des mitochondries, des myofibrilles et du système tubulaire transverse était normale. Une accumulation modérée du glycogène était apparente sur beaucoup de coupes examinées".

3- Nous analyserons maintenant les biopsies du nouveau malade rapporté ici.

Monsieur AMA... a eu trois biopsies .

. La première a été faite au niveau du vaste externe, lors de son premier séjour, sept semaines après l'épisode ayant engendré sa myoglobinurie avec insuffisance rénale aiguë anurique. Sa fonction rénale s'était alors normalisée, il ne se plaignait plus de myalgies et l'examen clinique était normal. Elle a été analysée par le Dr CARRIER qui notait :

" On observe de nombreuses nécroses de fibres musculaires, de caractère souvent focalisé, et de nature autophagique, ce dont rend compte la positivité de la réaction histoenzymologique phosphatasique acide.
On observe par ailleurs, d'assez nombreuses fibres vacuolisées et le PAS à congélation est parfois positif dans ces vacuoles , ce qui oriente vers une glycogénose possible".

" Par ailleurs, l'activité phosphorylasique est normalement positive et la coloration au Soudan B permet d'éliminer une surcharge lipidique du muscle examiné. L'étude de la répartition des fibres en fonction de leur activité ATPasique myofibrillaire est sensiblement normale. Il en est de même avec

les méthodes qui permettent d'étudier l'activité oxydative mitochondriale.
En conclusion, l'étude de cette biopsie oriente vers un processus autophagique et en premier lieu vers une glycogénose musculaire par déficit lysosomial en maltase-acide".
Ce premier diagnostic évoqué n'a pas été confirmé par les dosages enzymatiques.

. Une seconde biopsie a été pratiquée trois mois plus tard, alors que le malade s'était plaint quelques heures plus tôt de myalgies. Le fragment musculaire a été prélevé au niveau du deltoïde droit et examiné par le Pr TOMMASI et le Dr CARRIER.

Les examens en microscopie optique et électronique se sont révélés normaux.

L'étude histoenzymologique montrait des myonécroses disséminées très segmentaires, comme on en rencontre lors de myoglobinurie biopsiée un peu tardivement.

. Enfin, un dernier prélèvement musculaire a été pratiqué au niveau du quadriceps immédiatement après le décès du malade survenu , rappelons - le, au cours d'une séance d'hémodialyse , le malade présentait depuis la veille une insuffisance rénale aiguë anurique secondaire à une nouvelle poussée de la maladie. L'étude histoenzymologique a été faite dans le service du Pr TOMMASI.

" Les lésions sont très importantes et consistent en une myolyse affectant au moins les 3/4 des fibres qui sont dilacérées , vacuolisées, homogénéisées sur des longueurs parfois importantes dans une même fibre. Il apparait sur les colorations par le PAS que la différenciation des fibres en fonction de leur richesse glycogénique a disparu. Et même, tout dessin intermyo-fibrillaire par le glycogène normal est effacé : il parait ne plus y avoir du tout de glycogène dans ces fragments de muscle, alors que les autres constituants (capillaires, nerfs) sont

très bien colorés . Cette constatation permet d'éliminer une glycogénose... En somme, l'aspect est bien celui d'une myolyse au cours d'une myoglobinurie".

Ainsi, l'étude en microscopie tant optique qu'électronique se révèle en partie décevante. - Elle peut s'avérer normale, surtout si la biopsie a été faite à distance de l'épisode aigu.

- Les anomalies qu'elle peut permettre de déceler ne sont pas spécifiques. Il peut s'agir de lésions de myonécrose , telles qu'on peut la rencontrer dans toutes les étiologies de lyse musculaire. La présence de gouttelettes lipidiques extra-mitochondriales telles qu'elles sont décrites parfois (Obs. N°3-6-9-15) peut faire évoquer le diagnostic. Outre le fait qu'on ne les retrouve que de façon inconstante, il faut noter qu'on peut les retrouver dans les cas de déficit en carnitine qui entrent également dans le cadre des " myopathies lipidiques".

IV- LES DOSAGES ENZYMATIQUES

A- Le diagnostic ne peut être affirmé que par les dosages enzymatique des CPT.

Il a été fait par tous les auteurs. Il serait fastidieux ici de décrire les différentes techniques de dosage utilisées par les auteurs. On en trouvera dans tous les détails dans les références bibliographiques données avec les résultats effectués chez les différents malades (tableau 6).

Dans tous les cas, l'activité enzymatique est effondrée et permet d'affirmer le déficit en CPT. Les méthodes de dosage utilisées n'ont pas

encore permis de déterminer clairement si les deux enzymes (CPT I et CPT II) étaient déficitaires ou si l'une seulement était concernée .

PATTEN (Obs. N° 14) par méthode isotopique a pu montrer chez son malade un déficit en CPT II et CPT I . Par contre, le malade de SCHOLTE (Obs. N° 12) semblait présenter un déficit isolé en CPT II dans le muscle et les leucocytes , alors que l'activité de CPT I était normale . Le dosage séparé des deux enzymes n'a pas été fait pour les autres malades.

Il est évident que ces techniques de dosage sont longues et délicates: elles ne peuvent en aucun cas entrer actuellement dans le cadre des examens de routine . Leur mise en oeuvre doit donc être basée sur des données cliniques suffisamment solides pour les justifier.

Cette notion semble d'autant plus importante qu'il est légitime, pour être certain du diagnostic , d'étudier d'autres substrats ou enzymes des métabolismes lipidique et glucidique , dont un déficit pourrait être responsable d'un tableau clinique proche de celui réalisé par les déficits en CPT.

B- Le métabolisme glucidique musculaire a été étudié chez certains malades :

1- Le contenu en glycogène musculaire a été mesuré 9 fois (obs. N° 1-2-4-5-6-11-12-13-15) : il était 7 fois normal (obs. N° 1-2-4-5-11-12-15) et discrètement augmenté chez deux malades (obs. N° 6 et 13).

2- La phosphorylase a été dosée 7 fois (obs. N° 1-2-4-5-6-13-15) : elle était normale 6 fois et modérément augmentée dans un cas (obs. N° 13).

3- La phosphofructokinase était à un taux normal les 6 fois où elle a été dosée (obs. N° 1-2-4-5-13-15).

4- L'étude de l'oxydation du pyruvate était normale chez le patient N° 10.

5- Les taux de maltase acide, maltase neutre , amylo-1,6-glucoside étaient normaux dans notre observation personnelle (obs. N° 15).

6- D'autres enzymes glycolytiques ont été occasionnellement dosées : glucose 6 phosphatase, phosphorylase kinase (obs. N°6), phosphoglucomutase, phosphohexoisomérase (obs. N° 13). Les résultats étaient là encore normaux.

Les carences en CPT musculaire n'ont donc jamais été accompagnées jusqu'à présent d'anomalie du métabolisme glucidique musculaire .

C- L'étude du métabolisme lipidique.

1- Nous avons vu le rôle capital joué par la carnitine dans le métabolisme des acides gras au niveau du muscle. Il était donc intéressant de voir si les déficits en CPT ne pouvaient pas s'accompagner de déficit concomitant en carnitine.

Le dosage de la carnitine musculaire a été fait chez 11 patients (obs. N° 1-2-3-4-5-8-9-10-11-12-15) . Les taux étaient discrètement augmentés 3 fois (obs. N°1-2-11), normaux 7 fois (obs. N° 3-4-5-8-9-10 -12).

Seul le malade de notre observation personnelle (obs. N° 15) avait des taux inférieurs à la normale .

- pour la fraction soluble : 1,39 mmol/mg de poids frais congelé(taux de référence 2,83 $\pm$ 0,5).
- Pour la fraction membranaire : 0, 11 mmol (mg de poids frais congelé (taux de référence : 0,34 $\pm$ 0,08).

Nous n'avons pas d'explication à ce déficit partiel en carnitine musculaire associé à un déficit prononcé en CPT.

Le taux de carnitîne sanguine était normal chaque fois qu'il a été mesuré (obs. N°3-5-10-11).

Nous verrons d'ailleurs que les déficits en carnitine musculaire ont une expression clinique différente des déficits en CPT.

2- Les autres enzymes intervenant dans le métabolisme lipidique musculaire qui ont été étudiées , ont toujours été retrouvées à des taux normaux ou proches de la normale : aucun déficit associé n'a été décelé.

La palmityl-coA-synthétase a été ainsi étudiée 4 fois (obs. N°1-2-4-12) et l'acétyl carnitine transférase 5 fois (obs. N°1-2-4-11-12).

Ainsi, les dosages enzymatiques permettent d'affirmer le diagnostic : l'activité carnitine palmityl transférase est effondrée , l'interprétation des résultats ne prêtant ainsi à aucune confusion , et l'exploration des métabolismes glucidique et lipidique musculaires est normale.

TABLEAU N°6

AUTEURS	METHODE	PREPARATION	VALEURS TEMOINS	NOMBRE DE TEMOINS	VALEURS CHEZ LES MALADES (N° d'observation)
BANK (33,40,108)	Hydroxamate	Homogénat de muscle	2,4 ± 0,24	15	Obs. N° 1 / Obs. N° 2
	"	Mitochondrie	13,6 ± 1,0	13	0 ; 0 ; 0 ; 0,2 0,98 ; 1,20 ; 2,66 ; non mesuré
	Isotopique	Surnageant	0,72	3	0 ; 0,17 ; non mesuré
	"	Mitochondrie	7,4 ± 1,23	9	0,64 ; 1,07 ; 0,50
CUMMING (33, 85)	Hydroxamate	Homogénat de muscle	2,46	4	Obs. N°3 = 0,148
LAYZER	?	Homogénat de muscle	?	?	Obs. N°4 = valeurs non précisées.
		Leucocytes			= 25% des valeurs témo
HERMAN (33,85,108)	Hydroxamate	Homogénat de muscle	14,5 ± 1,3	5	Obs. N° 5 = 2,7
	Isotopique	Homogénat de muscle	14,9 ± 1,5	5	= 3,6
HOSTETLER	Isotopique	Homogénat de muscle	2,710 ± 0,8	6	Obs. N°6 = 1,23
REZA (33,85)	Hydroxamate	Homogénat de muscle	3,2 ± 0,28	9	Obs. N° 7 = 0,15 Obs. N° 8 = 0 Obs. N° 9 = 0
CARROLL (33,99)	Hydroxamate	Homogénat de muscle	1, 718	8	Obs. N° 10= 0,149
DI DONATO (33)	Hydroxamate	Homogénat de muscle	2,50 ± 0,24	5	Obs. N° 11= 0,20 (biceps) 0,25 (quadriceps)
		Fibroblastes	6,20 ± 0,90	5	= 1,40

AUTEURS	METHODE	PREPARATION	VALEURS TEMOINS	NOMBRE DE TEMOINS	VALEURS CHEZ LES MALADES (N° d'observation)
SCHOLTE (108,129,137)	Isotopique	Homogénat de muscle Erythrocytes Leucocytes	121 ± 15 ✱ 244 ± 32 ✱ 1146 ± 93 ✱	5 4 5	Obs. N° 12 = 7,3 ✱ = 249 ✱ = 310 ✱
PATTEN (21,33,99,114)	Hydroxamate	Homogénat de muscle	?	?	Obs. N° 13 = 0 Obs. N° 14 = < 1% des valeurs témoins (valeurs non précisées)
	Isotopique	Mitochondrie	CPT I + CPT II= 2,54 CPT II = 1,19 CPT I = 1,35	1 1 1	Obs. N° 14= 0,32 = 0,04 = 0,28
OBSERVATION PERSONNELLE (21,27)	Isotopique	Homogénat de muscle	C_1 (9± 2,6) 10^{-3} C_2 (7± 1,3) 10^{-3} S_2 (4,3 ± 0,4) 10^{-3}	8 8 8	Obs. N° 15 = $0,25 \times 10^{-3}$ = $0,24 \times 10^{-3}$ = $0,175 \times 10^{-3}$

C_1 = culot après ultracentrifugation initiale

C_2 et S_2 = Culot et surnageant après sonication de C_1 et nouvelle ultracentrifugation

ACTIVITES PALMITYL-CARNITINE TRANSFERASE

- Les résultats sont exprimés en mmol/l/mn/mg de protéine non collagène sauf ✱
- ✱ = mmol de (^3H) carnitine transformée en palmitoyl-carnitine/mn/g de protéine non collagène = activité avec 706 μ M de palmitoyl-carnitine.

CHAPITRE V - PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

Ce travail étant l'oeuvre d'un praticien et non d'un fondamentaliste, nous envisagerons le diagnostic différentiel à partir des données cliniques face auxquelles peut être évoqué le diagnostic.

Le médecin peut en effet se trouver confronté grossièrement à deux types de symptômes : des signes musculaires, ou des signes rénaux à type de myoglobinurie , voire d'insuffisance rénale aiguë , qui peuvent être au premier plan de la scène clinique.

I- LES SIGNES MUSCULAIRES .

Nous avons déjà analysé le tableau clinique assez stéréotypé du déficit en CPT. Devant un adulte jeune ou un enfant consultant pour une intolérance à un exercice de longue durée, survenant par crises se manifestant par des crampes, des douleurs musculaires suivies ou non d'épisodes de myoglobinurie , le diagnostic doit être évoqué.

Toutefois, d'autres maladies se manifestent par un tableau clinique proche de celui-ci. L'interrogatoire prend alors une importance toute particulière pour permettre d'établir certaines différences permettant une orientation diagnostique . Nous nous limiterons donc aux maladies dont les signes cliniques sont proches de ceux du déficit en CPT musculaire, éliminant volontairement les nombreuses myopathies facilement éliminées par un bilan clinique et paraclinique soigneux.

Le diagnostic peut ainsi être parfois difficile à faire avec certaines glycogénoses .

Nous rappelerons sous la forme de deux schémas les voies de dégradation et de synthèse du glycogène avec les enzymes impliquées ainsi que les différentes étapes de la glycolyse. (tableau 7).

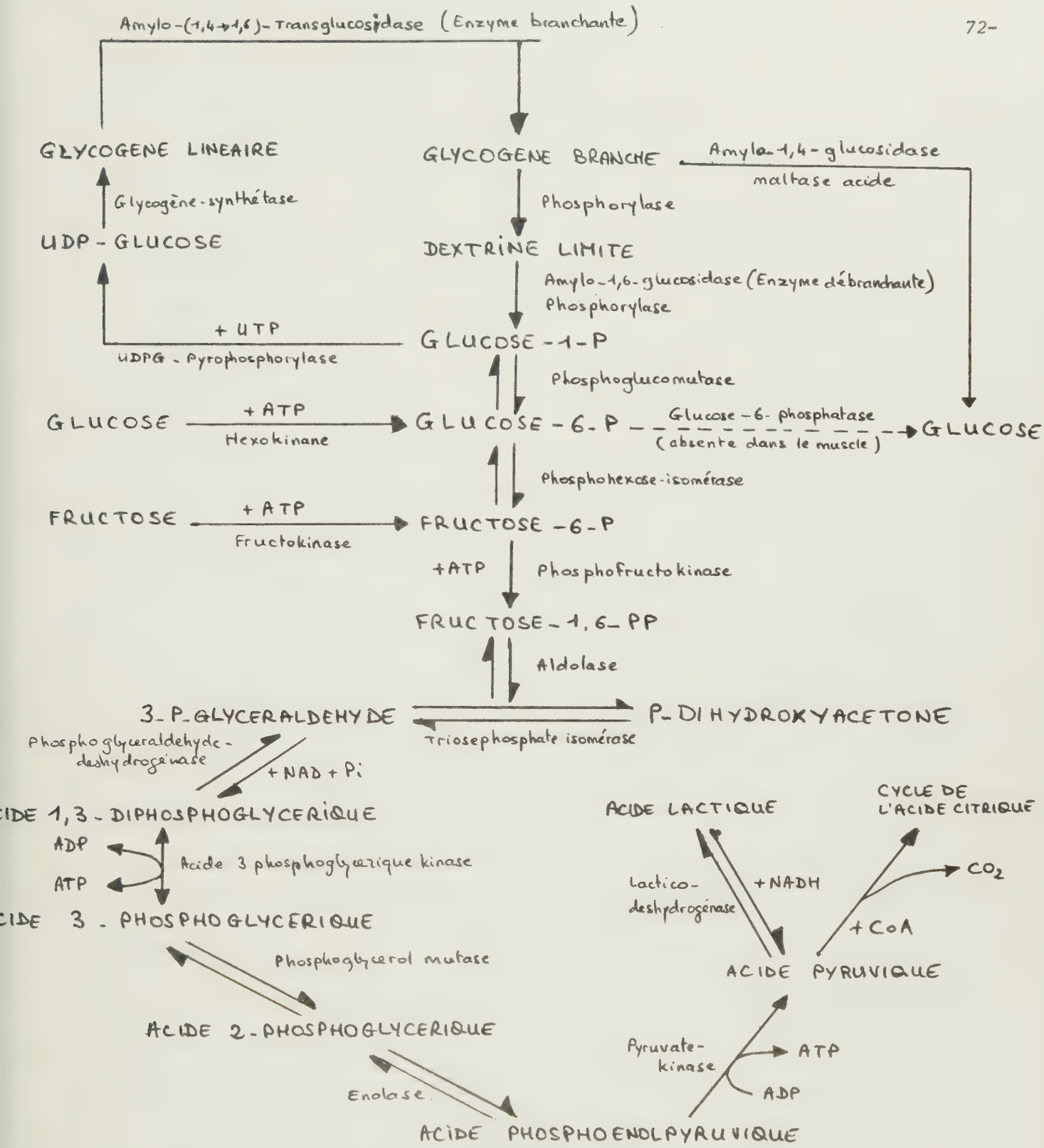


Tableau N° 7

Etapes du métabolisme du glycogène et de la glycolyse.

Les glycogénoses connues sont toutes dues au déficit d'une enzyme des voies de dégradation du glycogène.

Certaines de ces enzymes sont spécifiques du muscle, d'autres sont présentes dans tous les tissus, certaines sont présentes dans d'autres tissus, mais absentes du muscle .

Certains types de glycogénoses respectent donc le muscle et ne seront pas envisagées ici. C'est le cas de la glycogénose hépatique de VON GIERKE due à un déficit en glucose-6-phosphatase , dont l'identification par CORI en 1952 (30), marqua le début d'une période nouvelle en pathologie moléculaire.

A- Les glycogénoses généralisées à participation musculaire.

L'atteinte tissulaire est ici générale, car l'enzyme déficitaire est normalement présente dans tous les tissus. L'atteinte musculaire se trouve tantôt au premier plan : c'est le cas de la maladie de Pompe , surtout si l'on inclut le muscle cardiaque ; tantôt au second plan, révélée presque uniquement par les ivestigations biochimiques, comme dans les cas de déficits en enzyme débranchante ou en phosphorylase kinase.

Leur expression clinique est toutefois très différente de celle du déficit musculaire en CPT et nous ne ferons qu'en rappeler brièvement les principales caractéristiques.

1- Maladie de Forbes (dextrinose limite, déficit en amylo-1-6-glucosidase ou enzyme débranchante , type III de Cori).

Décrite en 1953 par FORBES (55), elle est actuellement la plus fréquente des glycogénoses (environ 30% du total).

Sa transmission se fait selon le mode autosomique récessif et la fréquence est identique dans les deux sexes.

Elle se manifeste habituellement après un an, par une hépatomégalie associée à un retard de croissance, une hypoglycémie à jeûn et une hyperlipidémie.

L'atteinte musculaire ne se manifeste que par une hypotonie modérée. L'évolution est en règle favorable avec une régression progressive de l'hépatomégalie et une croissance qui redevient normale, malgré la persistance de la lésion biochimique.

Le diagnostic repose sur les données biochimiques recueillies après biopsie musculaire et hépatique :

- surcharge glycogénique du foie (5 à 10%) et du muscle (2 à 5%).
- structure anormale surtout de ce glycogène liée à un déficit en amylo-1-6 glucosidase .

2- Glycogénose généralisée (déficit en amylo-1-4-glucosidase ou maltase acide , type II de Cori).

Elle est intéressante à connaitre car elle peut simuler une maladie musculaire banale. Sa fréquence est comparable à celle du type III. Elle se présente sous deux formes très différentes cliniquement.

a- La maladie de Pompe, décrite en 1932 (116), en est la forme complète. Elle ne nous intéresse pas ici, se manifestant par une cardiomégalie considérable, une hépatomégalie, une macroglossie et une hypotonie généralisée. La mort est inéluctable à l'âge de 1 ou 2 ans dans un tableau de défaillance cardiaque .

b- Par contre, une forme plus tardive a été décrite en France en 1965

par COURTECUISSE et Coll (32) et aux Etats Unis par ZELLMEYER et Coll (151).

Elle se manifeste habituellement par une hypotonie accompagnée ou non d'une hypertrophie hépatique ou cardiaque. Les enfants atteints survivent jusqu'à la deuxième décade de vie.

Par contre, certaines formes ne se manifestent que chez l'adulte sous la marque d'une myopathie des ceintures Elles ont été surtout étudiées par A.G. ENGEL.

Là encore, le diagnostic est affirmé par la biopsie musculaire montrant une élévation souvent considérable du glycogène. Sa structure est ici normale ; toutes les enzymes de la glycogénolyse sont à des taux normaux, mais HERS a montré en 1963 (66) dans les tissus de ces malades l'absence d'une enzyme agissant directement sur le glycogène pour rompre les liaisons 1-4 par un mécanisme hydrolytique et capable de dégrader ce polyoside, jusqu'au stade de glucose, l'amylo-α - 1-4 glucosidase ou maltase acide.

3- Nous ne ferons que citer dans le cadre de ces glycogénoses avec participation musculaire celle liée à un déficit en phosphokinase. Les symptômes musculaires à type de légère hypotonie ou d'asthénie sont réduits au minimum, l'atteinte hépatique étant au premier plan.

Il faut bien admettre dans ces formes généralisées de glycogénoses que les signes musculaires d'une part sont rarement au premier plan , et d'autre part , se manifestent sous forme chronique essentiellement par une hypotonie qui n'existe pas dans les déficits en CPT. Ces maladies sont toutefois à connaitre car les enzymes impliquées sont systématiquement dosées lors des biopsies musculaires faites à la recherche d'une maladie métabolique.

Il en est tout autrement pour les glycogénoses purement musculaires: en effet, le tableau clinique est ici tout à fait différent et peut prêter à confusion avec celui présent dans les déficits en CPT.

B- Les glycogénoses purement musculaires.

Elles sont dues à un déficit enzymatique portant sur une enzyme spécifique du tissu musculaire.

1- Maladie de Mac Ardle - Déficit en phosphorylase musculaire (glycogénose type V de la classification de CORI).

C'est en 1951 que Mac Ardle (87) décrivit un syndrome caractérisé par une faiblesse musculaire accompagnée de douleurs et de raideurs provoquées par l'exercice. L'effort musculaire ne provoquait pas d'élévation de la lactacidémie et il en conclut qu'il s'agissait d'un trouble de la glycogénolyse.

SCHMID et MAHLER (128) , et PEARRON et Coll en 1959 (115) identifièrent la lésion biochimique . L'étude de la molécule de l'enzyme inactive fut réalisée par DREYFUS et ALEXANDRE (47) .

a- Données génétiques.

C'est une maladie rare : une cinquantaine d'observations sont connues, dont les trois quarts chez les hommes.

Une transmission autosomique récessive est démontrée dans certaines familles. La prédominance masculine peut s'expliquer soit par l'existence d'une hypothétique variété liée au sexe, soit par le fait que les efforts parfois intenses qui déclenchent les crises sont plus fréquents dans le sexe masculin.

Il est probable que de nombreux cas ne sont pas diagnostiqués, les symptômes n'étant pas assez francs pour inquiéter le malade ou le médecin.

b- Données cliniques et physiopathologiques.

Parfois, peut être noté un fond de faiblesse musculaire permanente: cependant, le plus souvent, aucun symptôme anormal n'apparaît au repos ou lors d'exercice d'intensité modérée. Des crampes d'intensité variable apparaissent pour des exercices plus intenses. Il est capital de noter que ces crampes apparaissent après quelques minutes d'effort seulement, alors que le métabolisme énergétique des muscles est sous la dépendance principale des glucides : par contre, dans les déficits en CPT, les crampes surviennent après un effort prolongé , lorsque le métabolisme énergétique musculaire devient dépendant des lipides. C'est donc encore souligner l'importance de l'interrogatoire du malade afin de déterminer le mode de survenue des crampes.

Par ailleurs, dans la maladie de Mac Ardle, si l'effort est poursuivi , les crampes peuvent disparaitre : c'est le phénomène du " second souffle" (" second wind" des anglo-saxons). PORTE et Coll. (117) ont observé chez un patient présentant un déficit en phosphorylase musculaire que l'on pouvait améliorer sa tolérance à l'exercice par des perfusions d'héparine, de Lévophed * ou par de légers exercices d'échauffement . Ils ont alors observé une élévation des taux artériels d'AG libres et un abaissement du quotient respiratoire , suggérant une utilisation accrue d'AG. Ils en ont conclu que l'utilisation accrue d'AG par le muscle pouvait être responsable du phénomène de " second souffle". Mais dans certains cas, les crampes s'aggravent , la raideur

s'accentue et une myoglobinurie peut survenir ; elle a été observée dans environ la moitié des cas : plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë myoglobinurique ont même été décrits .

L'évolution se fait par poussées et après plusieurs décades, une faiblesse musculaire permanente avec raideur peut s'installer.

On peut se demander à ce propos si l'absence de faiblesse musculaire entre les crises dans les déficits en CPT n'est pas liée au jeune âge des sujets étudiés : ce syndrome étant de découverte récente, on manque du recul suffisant permettant d'étudier l'évolution à long terme de la maladie et l'on peut se demander si la répétition de crises myoglobinuriques qui témoignent d'une souffrance musculaire intense ne peut à la longue être responsable d'un déficit de la force musculaire . La présence à l'examen d'une faiblesse musculaire chez un sujet porteur d'un déficit en CPT ne permet donc pas à priori de réfuter le diagnostic.

Il semble donc que, à l'état de repos, ou lors d'un exercice léger, le muscle est capable de tirer entièrement son énergie du métabolisme oxydatif, en grande partie grâce aux lipides. Au cours d'un exercice plus violent, cette source énergétique devient insuffisante et il s'ensuit une souffrance musculaire aiguë par insuffisance d'apport énergétique , le glycogène non dégradé ne pouvant être utilisé comme substrat.

c- Données biologiques.

Le diagnostic de maladie de Mac Ardle ne peut être affirmé que par examen d'une biopsie musculaire. Mais, la plupart des myoglobinuries n'étant pas due à une glycogénose , des examens d'orientation doivent être pratiqués avant la biopsie.

1- Le test le plus utile reste l'hyperlactacidémie provoquée à l'effort. On fait pratiquer sous garrot pendant une minute un exercice manuel et on dose l'acide lactique du membre ischémié avant et après effort. Chez le sujet normal, la lactacidémie s'élève à environ le triple de la valeur initiale.

Si le déficit en phosphorylase est total, l'élévation est nulle (mais on connait quelques cas de déficit incomplet avec élévation notable de l'acide lactique). Une épreuve négative n'élimine donc pas absolument le diagnostic.

A l'inverse, une réponse positive, si elle signe un blocage de la glycogénolyse, ne permet pas de la localiser formellement à la phosphorylase: il peut s'agir également d'un déficit en phosphohexo-isomérase, phosphofructokinase ou même amylo-1-6-glucosidase.

Rappelons que ce test n'est pas perturbé dans les déficits en CPT, la glycogénolyse se faisant normalement, et que sa valeur d'orientation diagnostique reste grande.

2- Les signes de destruction musculaire en période de myolyse ne sont pas spécifiques : le passage de protéines musculaires dans le plasma se traduit par un certain nombre de symptômes :

- élévation considérable des enzymes sériques : transaminases, lactico-déshydrogénase et surtout créatine-kinase dont le taux s'élève à mille fois la normale et au delà.
- Passage dans l'urine de certaines protéines, le symptôme le plus spectaculaire étant la myoglobinurie.

Répétons que ces signes ne sont pas spécifiques et ne font que traduire une myolyse aiguë, quelle qu'en soit l'origine.

d- Biopsie musculaire.

Elle seule peut fournir une réponse sans équivoque : pour être interprétable, elle doit être congelée immédiatement sans fixateur , dans la neige carbonique ou l'azote liquide, et conservée à - 70° : la phosphorylase est en effet une enzyme très fragile se conservant mal. Les dosages doivent être pratiqués le plus rapidement possible.

- Les études en microscopie optique peuvent montrer des foyers de nécrose si le prélèvement a été fait après une crise myoglobinurique.
- Les études histoenzymologiques montrent une réaction négative à la phosphorylase dans toutes les fibres ; une réaction faiblement positive peut parfois être retrouvée dans certaines fibres.
- La microscopie électronique permet de visualiser des granulations sombres de 150 à 200 A de diamètre , siégeant principalement à la périphérie des fibres, sous le sarcolemne: elles sont identiques aux granules de glycogène normal.
- Le taux de glycogène musculaire est élevé (2 à 4%). Sa structure est normale.
- L'examen essentiel est le dosage de la phosphorylase dont le taux est ici nul ou très faible, inférieur à 10% de la normale . L'activité des autres enzymes de la glycogénolyse est normale.

Si un interrogatoire soigneux permet donc déjà de suspecter un déficit en phosphorylase plutôt qu'un déficit en CPT , l'hyperlactacidémie provoquée à l'effort et surtout la biopsie musculaire permettent d'incriminer avec certitude un trouble du métabolisme du glycogène.

2- Les déficits en phosphofructokinase musculaire (PFK) - (Glycogénose type VII).

Ce sont TARUI et Coll. en 1965 (132) qui ont décrit pour la

première fois ce déficit observé dans une famille japonaise . Les travaux ultérieurs sont presque tous dus à l'équipe originale ou à celle de LAYZER et ROWLAND (81). Quelques autres observations ont été décrites.

a- Rappel biochimique .

La phosphofructokinase catalyse la conversion du fructose -6- phosphate en fructose 1-6- diphosphate . Cette étape est une des principales étapes limitantes de la glycolyse . La régulation de la glycolyse aérobie se fait par l'intermédiaire de facteurs modulant l'activité de la PFK.

Le déficit en PFK se distingue des autres glycogénoses par le fait qu'elle est responsable d'un blocage au niveau de la voie d'Embden-Meyerhof de la glycolyse et non d'une interruption de la glycogénolyse. Ce blocage se produit avant les étapes aboutissant à la formation d'ATP à partir d'ADP: il en résulte que le muscle ne peut utiliser d'énergie à partir du glycogène ou du glucose , par voie aérobie ou anaérobie , en passant par la voie métabolique habituelle. Il est paradoxal que le déficit en PFK qui bloque totalement la glycolyse , soit aussi bien supporté que le déficit en phosphorylase qui empêche la glycogénolyse , mais non l'utilisation du glucose.

b- Données cliniques.

En fait, les symptômes sont identiques à ceux observés dans la maladie de Mac Ardle : au cours de la vie habituelle les malades ne font état que d'une fatigabilité excessive ; course, efforts déclenchent une fatigue rapide, douleurs musculaires et crampes après quelques minutes, obligeant à interrompre l'exercice.

Des efforts intenses peuvent provoquer une myoglobinurie.

La transmission génétique est de caractère autosomique récessif.

c- L'examen biologique montre, comme dans la maladie de Mac Ardle , l'absence d'élévation de la lactacidémie après épreuve d'effort sous garrot, signant donc un blocage de la glycogénolyse sans cependant le localiser.

d- Là encore , la biopsie musculaire est la clé du diagnostic en montrant :

- un taux de glycogène élevé, mais parfois modérément.
- Les intermédiaires de la glycolyse situés au dessus de la PFK s'accumulent (glucose-6-phosphate , fructose-6-phosphate), alors que le fructose diphosphate ainsi que les trioses-phosphates, situés au dessous sont effondrés.
- Le dosage de la PFK montre une activité presque nulle ne dépassant pas 1 à 2 % de la normale. Les autres enzymes ont une activité normale ou augmentée (pyruvate-kinase).

Si les anomalies du métabolisme du glycogène sont connues depuis longtemps, il n'en est pas de même des troubles du métabolisme lipidique musculaire dont l'individualisation est plus récente. ENGEL (45) publiait en 1973 le premier cas de " myopathie lipidique" par déficit en carnitine musculaire . Cette affection est biochimiquement proche des déficits en carnitine palmityl transférase du fait du rôle fondamental de la carnitine dans le métabolisme des acides gras dans la cellule musculaire: nous avons rappelé plus haut ce rôle.

Depuis cette première publication, de nombreux cas de déficit en carnitine ont été rapportés . On peut les diviser en deux catégories : la plupart sont localisés à la musculature squelettique (5-18-27-38-44-45-49-73-126-127-144-145) , parfois avec une atteinte myocardique (18-61-135) : pour d'autres malades, l'atteinte musculaire entre dans le cadre d'un"déficit systémique en carnitine " (15-27-31-76-97-141) pouvant toucher de nombreux organes dont le foie et le rein. Cette division schématique n'a en fait que peu de valeur : les malades n'ont pas tous été entièrement explorés, et surtout cette pathologie nouvelle est en constante évolution . De nombreux points obscurs restent à élucider .

- L'atteinte musculaire qui nous intéresse ici se manifeste cliniquement par une myopathie dont les manifestations sont très différentes de celles des déficits en carnitine palmityl transférase : si la survenue en est le plus souvent précoce, en règle dans la première décennie , l'atteinte musculaire est progressive , réalisant une myopathie chronique , n'ayant pas du tout les caractères de poussées aiguës suivies de phase de rémission que l'on retrouve en cas de déficit

en CPT : le patient se plaint d'une faiblesse musculaire constante gênant considérablement son activité . Une atrophie musculaire progressive sur plusieurs années s'installe. L'évolution se fait d'un seul tenant . Une amélioration a pu être obtenue dans certains cas par traitement corticoïde au long cours , et dans d'autres cas par un traitement substitutif de carnitine .

Des signes neurologiques à type de confusion , retard intellectuel, encéphalopathie , convulsions peuvent accompagner l'atteinte musculaire chez l'enfant.

On n'observe pas de myoglobinurie comme dans les carences en CPT : aucune explication n'a été donnée pour expliquer ce phénomène. On pourrait en effet s'attendre à l'apparition de myoglobinurie comme dans les déficits en CPT, les deux substances ayant le même point d'impact au niveau de la cellule musculaire , l'entrée des AG à chaine longue dans la mitochondrie .

En tous cas, les tableaux cliniques des deux syndromes sont bien différents et ne prêtent guère à confusion.

- La biopsie musculaire permet là encore formellement le diagnostic. L'étude microscopique et histoenzymologique met en évidence une accumulation lipidique sous forme de vacuoles en dehors de la mitochondrie. En effet, si la carnitine fait défaut et que la même quantité d'acides gras entrent dans la cellule, les acyl-CoA sont transformés en triglycérides qui s'accumulent sous forme de gouttelettes . Les mêmes anomalies ont parfois été retrouvées lors des déficits en CPT, mais pas de façon aussi constante .
- Enfin, les dosages enzymatiques confirment l'effondrement du taux de la carnitine musculaire, alors que l'activité en CPT est normale ou augmentée.

II- LES SIGNES RENAUX

Si les signes musculaires sont le plus souvent au premier plan de la scène clinique, il n'en est pourtant pas toujours ainsi et le praticien peut se trouver confronté d'emblée à une situation d'urgence sous forme de myoglobinurie paroxystique, voire d'insuffisance rénale aiguë secondaire à cette myoglobinurie.

Le diagnostic passe donc par deux étapes :

- reconnaitre la myoglobinurie
- la rattacher à son origine.

A- Le diagnostic de myoglobinurie .

Le diagnostic d'une pigmenturie se discute entre une myoglobinurie, une porphyrie et une hémoglobinurie.

Le problème peut en général être résolu par des données cliniques et quelques examens simples de laboratoire.

- Dans la porphyrie, la réaction avec la benzidine est négative dans les urines alors que le test de Watron-Schwartz pour le porphobilinogène est positif. Les enzymes sériques sont normales.
- En cas d'hémoglobinurie et de myoglobinurie, le test à la benzidine est positif.

. Dans l'hémoglobinurie, le sérum est rosé du fait de l'hémolyse, l'haptoglobine sérique est basse et les enzymes sériques sont normales.

. Dans la myoglobinurie, le sérum n'est pas rosé, et le taux d'haptoglobine est normal. Les enzymes sériques sont généralement très élevées; le contexte clinique est en outre différent.

Il existe cependant un cas où ces tests simples peuvent ne pas suffire. Il a été décrit il y a de nombreuses années un syndrome d'hémoglobinurie au cours de longues marches militaires. (29). Dans la plupart des cas décrits , l'hémoglobinurie n'a pu être affirmée et à cause des myalgies diffuses que présentaient ces malades, on peut se demander à postériori si la plupart ne présentaient pas en fait une myoglobinurie d'exercice.

Cependant, ces dernières années, a été décrite une vraie forme d'hémoglobinurie à la marche dont l'origine est curieuse. Les sujets sont porteurs , soit d'une anomalie érythrocytaire , soit d'un déficit génétique en haptoglobine, responsable d'hémolyse traumatique. Les globules rouges sont détériorés au niveau de la plante des pieds lors de la course ou dans les paumes des mains au karaté. Il en résulte une hémolyse suffisante pour saturer l'haptoglobine résiduelle et l'hémoglobine en excès apparait dans les urines. Mais ces sujets ne souffrent pas de myalgies ou de faiblesse musculaire et les enzymes sériques sont normales. Dans le même ordre d'idée, signalons l'hémoglobinurie des joueurs de pelote basque à mains nues liée aux traumatismes répétés de la balle contre les paumes des mains. Des méthodes biochimiques sont nécessaires pour identifier le pigment.

Myoglobine et hémoglobine peuvent être distinguées en fonction de leur spectre d'absorption: cette technique reste bonne, mais nécessite un équipement coûteux. Mais les méthodes les plus simples, les plus pratiques et les plus fiables sont l'électrophorèse sur acrylamide ou d'autres gels et l'immunoprécipitation avec des anticorps spécifiques.

I- Myoglobinurie héréditaire

A- Déficit en phosphorylase
B- Déficit en phosphofructokinase
C- Syndromes mal définis
1- Production excessive de lactates
2- Anomalies de l'oxydation des acides gras
3- Hyperthermie maligne secondaire aux drogues anesthésiques et à la succinylcholine.
D- Etiologie indéterminée
1- Anomalie biochimique familiale
2- Crises répétées chez un individu

II- Myoglobinurie sporadique

A- Lors d'un effort
1- Effort physique chez des sujets non entrainés
2- Syndrome tibial antérieur
3- Crises convulsives
4- Choc électrique de haut voltage
5- Délirium tremens

B- " Crush"
1- Compression par écrasement du à de lourdes charges
2- Compression aux points d'appui chez le sujet comateux

C- Ischémie
1- Obstruction artérielle
2- Ischémie par compression
D- Causes métaboliques
1- Dépression métabolique
a- oxyde de carbone
b- barbituriques, narcotiques
c- hypothermie
d- acidocétose diabétique
e- coma hyperosmolaire chez le diabétique
2- Toxique
a- maladie du Haff (myoglobinurie épidémique)
b- alcoolisme
c- Héroïne
d- venin de serpent
e- succinlylcholine
f- amphotéricine B, glycérizine
3- Autres causes
a- hypokaliémie chronique
b- coup de chaleur
c- septicémie , fièvre

E- Myopathie progressive
F- Etiologie inconnue.

TABLEAU N° 8: CLASSIFICATION DES MYOGLOBINURIES

D'après ROWLAND L.P. et PENN A.S. (123).

B- Les causes de myoglobinurie.

Il existe de très nombreuses causes de myoglobinurie. Leur classification est difficile et aucune n'est parfaitement satisfaisante. Nous adopterons celle de ROWLAND (124) qui distingue celles secondaires à une anomalie génétique et les formes sporadiques secondaires à une agression particulière. Nous incluerons les déficits en CPT dans le 1er cadre bien que le caractère congénital de la maladie ne soit pas formel , tout au moins chez certains malades décrits.

Le tableau qui suit donne une idée de la mutiplicité des étiologies possibles. Toutefois, le contexte clinique permet facilement d'éliminer la plus grande partie des causes possibles et nous ne nous intéresserons qu'à celles pouvant poser des problèmes pratiques de diagnostic avec les déficits en CPT.

(Tableau N°8)

1- Anomalies génétiques.

a- Les glycogénoses .

Au cours des déficits en phosphorylase et en phosphofructokinase, une myoglobinurie est notée dans la moitié des cas environ, mais par contre les cas signalés d'insuffisance rénale sont rares .

Dans les deux maladies, le glycogène musculaire n'est pas disponible pour le métabolisme anaérobie qui est indispensable quand le flux sanguin musculaire est interrompu lors d'une contraction musculaire intense et prolongée. Normalement, lors d'un exercice musculaire, la contraction est responsable d'une ischémie relative : le glycogène est disponible lors des périodes contractiles, et les AG sont oxydés dans la mitochondrie lorsque le flux sanguin est normal (en dehors des

phases de contraction). La formation mitochondriale d'ATP qui s'ensuit permet aux sujets atteints d'un déficit en PPL ou PFK de supporter un exercice modéré : mais si le flux sanguin est interrompu, la mitochondrie ne fonctionne plus. L'utilisation des glycogènes étant impossible, on peut s'attendre à une rapide déplétion en ATP.Si, comme on peut le supposer, l'ATP est indispensable au maintien de l'intégrité de la membrane musculaire, on comprend que son déficit soit responsable de souffrance musculaire aiguë avec myoglobinurie.

b- Plusieurs syndromes ont été décrits à partir de cas isolés de myoglobinurie survenant dans certaines familles , sans que l'origine précise en soit connue. Aucun diagnostic biochimique précis n'avait pu être porté à l'époque, mais il est probable qu'avec la meilleure connaissance des mécanismes biochimiques et surtout les possibilités de dosage enzymatique actuelles, ces syndromes seront progressivement demembrés et rattachés à une étiologie précise.

Signalons ainsi les cas publiés par LARSSON et Coll. 80), HINZ et Coll. (68), FAVARA et Coll. (50), ENGEL et Coll. (48), BOWDEN et Coll. (17), FITZ (53), WHEBY et Coll. (143).

Chez ces malades, la myoglobinurie était le plus souvent secondaire à un exercice, mais apparaissait parfois aussi au cours des épisodes fébriles ou diarrhéiques (17-53), et chez certains dans les deux circonstances (50-143).

c- Les dystrophies musculaires.

On n'observe pas de myoglobinurie dans les dystrophies musculaires : lorsque l'atteinte de la force musculaire est au premier plan de la maladie, il n'a pas été décrit de cas familiaux avec myoglobinurie apparaissant secondairement. Cependant, quelques malades ayant eu une

myoglobinurie ont été secondairement considérés comme ayant également une dystophie musculaire , mais en fait, le diagnostic n'en a jamais été formel (1-84-146).

On pourrait s'attendre à ce que des crises myoglobinuriques avec nécroses musculaires répétées soient responsables d'une atteinte musculaire définitive , mais plusieurs malades ont eu de très nombreuses crises sans atteinte résiduelle de la force musculaire . La récupération est presque toujours complète, quelle que soit l'intensité de la crise aiguë. Les malades atteints de déficit en CPT ne font pas exception à la règle.

2- Les formes sporadiques de myoglobinurie.

Parmi les nombreuses causes possibles, rares sont celles pouvant poser un problème diagnostique avec le déficit en CPT.

a- L'effort physique chez des sujets non entrainés.

On sait depuis longtemps que lorsque l'on fait pratiquer un effort intense à de jeunes recrues militaires, un petit nombre d'entre eux souffrent de myalgies et ont une myoglobinurie (58-130). Ils ne présentent en règle qu'un seul épisode de ce type. Il s'agit de sujets normaux chez qui est dépassée l'aptitude musculaire à l'effort, ce qui aboutit à une nécrose musculaire avec relargage sanguin des constituants cellulaires. Rien ne prouve bien sûr , que ces sujets ne présentent pas un déficit enzymatique de la glycogénolyse ou de l'utilisation des AG. Toutefois, l'exercice déclenchant est toujours

très intense et il s'agit de sujets non entrainés . L'interrogatoire est une fois de plus capital pour préciser les circonstances de survenue de l'accident aigu.

b- Les myopathies d'installation progressive.

Elles ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de myoglobinurie, qu'il s'agisse de polymyosite ou de dermatomyosite. En outre, les rares cas décrits (74-140) ne permettent pas d'affirmer formellement la myopathie annoncée. En fait, le meilleur exemple d'atteinte musculaire progressive avec myoglobinurie se voit chez les alcooliques qui peuvent être atteints d'une myopathie proximale chronique et présenter parfois des crises myoglobinuriques .

Rappelons que dans le cas de notre observation personnelle, le malade était éthylique , mais n'avait pas de myopathie chronique. La biopsie musculaire reste ici encore le meilleur moyen de porter un diagnostic précis et de ne pas laisser passer un déficit enzymatique.

Les autres causes de myoglobinurie dont on trouve un résumé dans le tableau N°8 ne posent en pratique guère de problème diagnostique avec le déficit en CPT. L'interrogatoire et le contexte clinique permettent assez facilement de les éliminer.

c- Il est enfin intéressant de signaler l'existence dans la littérature de plusieurs cas dont les histoires cliniques sont très proches de celles rencontrées dans les déficits en carnitine-palmityl-transférase (44,62, 68, 83,86,96).

- HED en 1955 (62) a notamment décrit des épisodes de myoglobinurie paroxystique survenus chez trois frères entre 14 et 20 ans : les douleurs musculaires n'apparaissaient qu'à la suite d'exercices prolongés . Le jeûne

ou l'omission d'un repas, s'ils étaient suivis d'un effort intense pouvaient déclencher des crises. Chez les trois frères , un régime pauvre en hydrates de carbone déclenchait des crises.

- De la même façon, le deuxième malade décrit par HINZ (68) observait souvent une crise s'il manquait un repas et faisait un effort intense après.

- ENGEL (44) rapporte les cas de deux soeurs jumelles qui présentaient des épisodes de crampes et douleurs musculaires associées à une myoglobinurie. La biopsie musculaire montrait une accumulation lipidique. Les enzymes sériques étaient élevées après un jeûne prolongé . La production de corps cétoniques était basse au cours du jeûne. Tous ces éléments suggéraient un défaut d'utilisation des acides gras à longue chaine par le muscle et le foie.

Chez tous ces malades , les douleurs musculaires apparaissaient après l'effort ou tardivement en cours d'exercice, et non pas au début comme dans la maladie de Mac ARDLE ou le déficit en phosphofructokinase.

L'activité de la carnitine palmityl transférase n'a été mesurée chez aucune de ces malades ; toutefois leur histoire clinique peut faire évoquer rétrospectivement le diagnostic de déficit en CPT.

C- Les conséquences de la myoglobinurie.

- La plupart des muscles des mammifères contiennent environ 1 mg de myoglobine de tissu frais. Il s'agit d'une protéine synthétisée dans les ribosomes musculaires. Elle joue un rôle essentiel dans le transport de l'oxygène vers et à l'intérieur des cellules musculaires (63, 147). Elle est en plus grande quantité dans les fibres à grand pouvoir oxydatif que dans les fibres riches en enzymes glycolytiques (106).

L'apparition de myoglobine dans les urines signe une nécrose musculaire importante puisque on considère qu'il faut une atteinte de 200 g de muscle pour avoir une myoglobinurie (8). Ceci explique pourquoi on ne la retrouve pas en cas d'infarctus myocardique.

Le seuil rénal est de l'ordre de 0,3 mg/100 ml.

- Lors d'une souffrance musculaire aiguë, d'autres constituants cellulaires sont relargués dans la circulation en même temps que la myoglobine et les taux des enzymes sériques sont ici les plus élevés que l'on puisse rencontrer, surtout en ce qui concerne la créatine phosphokinase (jusqu'à 120.000 UI/ml) (N $\angle$ 45), mais aussi la LDH musculaire et les transaminases (quoique leur élévation soit plus modérée). Le potassium peut aussi être relargué, mais on n'observe en général d'hyperkaliémie qu'en cas de lésion rénale associée avec impossibilité d'excrétion urinaire. L'hyperkaliémie peut alors être majeure et mettre en jeu la vie du malade. Notre observation personnelle en est un exemple typique, puisque le patient est décédé d'hyperkaliémie aiguë alors même qu'il était en cours d'hémodialyse .

- Certains acides aminés (la taurine en particulier), la créatine, la créatinine,des PDF peuvent également être libérés dans la circulation sanguine.

- Les données microscopiques sont variables : on peut observer de larges plages de nécrose , mais parfois , de façon surprenante, les fibres sont d'allure normale. Ces variations dépendent sans doute de la sévérité et de l'étendue des lésions, du lieu de la biopsie, et de la date de celle-ci par rapport à la crise. A distance de celle-ci, on peut voir des phagogytes, une infiltration cellulaire inflammatoire et

des signes de régénération (62-119-123-138).

- La pathogénie des signes pendant une attaque de myoglobinurie est par contre mal connue . L'oedème , la dureté musculaire et la douleur à la mobilisation peuvent s'expliquer par l'ischémie et la nécrose.

On ne connait pas par contre les causes de la baisse de la force musculaire. Elle est probablement due à la perte de la myoglobine, des enzymes et des métabolites intra-cellulaires ou/et aux altérations physiques des myofibrilles ou des membranes musculaires. Cette atteinte de la force musculaire ne nécessite pas habituellement de traitement particulier, mais certains malades ont un tableau de quadriparésie avec insuffisance réspiratoire aiguë pouvant nécessiter une trachéotomie avec ventilation assistée.

Il est intéressant de noter que cette atteinte respiratoire semble indépendante de l'étiologie de la myoglobinurie et a été rapportée plusieurs fois dans la littérature (9-13-50-143). Elle a été également au premier plan de la scène clinique chez les malades de CARROLL et de PATTEN atteints de déficit en CPT et peut mettre le pronostic vital en jeu.

La récupération spontanée de la force musculaire est en général complète en quelques jours, mais peut parfois demander plusieurs semaines , voire des mois.

- La complication la plus redoutable d'une crise de myoglobinurie est l'insuffisance rénale aiguë. Elle peut survenir quelle que soit l'étiologie de la myoglobinurie. Il n'y a pas de relation directe avec la quantité de pigments libérés;elle est favorisée lorsque existent en outre un état de choc , une hypothermie ou une hyperthermie, une acidose.

La plupart des études expérimentales ont été faites sur l'hémoglobine (23), mais il semble que la myoglobine ait les mêmes effets sur le rein (12) . Si beaucoup de points restent à préciser , il apparait finalement que les dépôts de myoglobine aboutissent à une occlusion des tubules rénaux.

En conclusion, peut-on trouver un dénominateur commun à ces multiples causes de myoglobinurie ?

La survenue de myoglobinurie chez les malades atteints de déficits en phosphorylase ou en phosphofructokinase suggère que l'inaptitude à utiliser le glycogène joue un rôle important. Ceci est vrai également pour les myoglobinuries secondaires à une ischémie prolongée et pour celles secondaires à un exercice très intense chez des sujets non entrainés : le glycogène est alors totalement utilisé (10) et ceci a pu être confirmé en microscopie électronique (57).

On peut alors penser que si le glycogène ne peut être utilisé pour une raison ou une autre, l'organisme doit trouver une autre source d'ATP . La source préférentielle est l'oxydation des AG dans la mitochondrie. Si cette oxydation n'est pas possible ou est insuffisante, les contenus cellulaires en ATP vont s'effondrer . La myolyse aiguë observée dans certains cas des déficits en CPT s'intègre parfaitement dans ce cadre. Précisons toutefois que le contenu en ATP du muscle au moment d'un épisode de myoglobinurie n'a jamais été mesuré et que cette hypothèse reste à démontrer formellement.

CHAPITRE VI - PROBLEMES ACTUELS

Si l'atteinte musculaire est au premier plan de la scène clinique, il faut noter que la cellule musculaire n'est pas la seule à pouvoir souffrir de déficit en CPT.

I- DI DONATO (obs. N° 11) a en effet retrouvé un déficit en CPT dans des fibroblastes isolés. Les taux mesurés de CPT étaient en effet quatre fois moindre que chez des sujets témoins dont les fibroblastes avaient été étudiés de la même façon : 1,40 nanomoles de produit formé par minute et par milligramme de protéine contre 6,20 ± 0,90 (N: 5).

Toutefois, ce déficit dans les fibroblastes n'avait aucune traduction clinique.

II- SCHOLTE (obs. N° 12) a étudié les CPT des cellules sanguines.

Il a montré que dans les érythrocytes , seule existait la CPT I, alors que la CPT I et la CPT II sont toutes deux présentes dans les leucocytes. Le déficit en CPT II retrouvé au niveau musculaire était également présent dans les leucocytes de son malade. Ce déficit leucocytaire ne semble pas entraver le bon fonctionnement de la cellule, peut être à cause de la disponibilité permanente du glucose sanguin comme source énergétique.

III- L'existence de CPT I et II dans la cellule hépatique est connue depuis longtemps (6-11-19-22-60-67-69-136-142-150).
Son dosage n'a jamais été effectué chez des malades atteints de déficit en CPT, sans doute car il est toujours délicat de proposer une biopsie

hépatique à titre purement scientifique. Notre malade décédé n'en a malheureusement pas eu non plus en post-mortem.

On peut cependant indirectement supposer qu'il existe un déficit en CPT hépatique lorsque la production de corps cétoniques est absente ou inférieure à la normale. En effet, chez le sujet normal, une cétose physiologique apparait avec le froid, le jeûne, la déshydratation, l'exercice prolongé.

A- Il faut rappeler ici le rôle prépondérant de la CPT dans la régulation de la cétogénèse; tel que l'ont décrit notamment Mc GARRY et FORTER (92).

1- Le β hydroxybutyrate et l'acétoacétate sont synthétisés dans le foie à partir des AG à longue chaine. Ces derniers sont libérés par le tissu adipeux sous la dépendance de la lipase hormonosensible notamment lors du jeûne ou de l'exercice (77).

Les AG ainsi libérés dans la circulation parviennent au foie où leur destinée est double : ils peuvent être estérifiés et former du TG ou être oxydés (98-109). L'importance de la cétogénèse dépend de l'importance de l'oxydation des AG : si l'oxydation est importante, elle entraine une production importante de corps cétoniques . Le taux d'oxydation ne dépend pas passivement de la quantité d'AGL qui parviennent au foie . Une activation directe du système oxydatif esr indispensable (90).

Comme dans le muscle, le transport des AG à longue chaine et des AG à chaine moyenne dans la mitochondrie est différent (schéma 2).

Les AG à chaine moyenne (comme l'octanoate) traversent directement la membrane mitochondriale; par contre, les AG à chaine longue comme l'acide oléique doivent être activés avec le CoA dans le cytoplasme, transestérifiés avec la carnitine à la face externe de la membrane mitochondriale interne pour pouvoir traverser cette barrière. La réestérification avec le CoA et la libération de la carnitine se font à la face interne de la membrane mitochondriale interne (22-56). Ces deux étapes sont sous la dépendance du systtème enzymatique des acyltransférases I et II localisées donc l'une à la face externe, l'autre à la face interne de la membrane interne de la mitochondrie, comme dans le muscle.

Il est donc probable que le site de régulation de la cétogénèse se situe au niveau de cette étape de l'oxydation des AG à longue chaine, au niveau du système carnitine acyltransférase . En effet les AG à chaine moyenne qui court-circuitent ce système sont oxydés aux mêmes taux chez les animaux nourris ou à jeun; les AG à chaine longue sont par contre oxydés à des taux bas chez les animaux nourris et à des taux élevés chez les animaux à jeun. (88-89).

Une fois dans la mitochondrie , les AG à chaine longue et moyenne sont oxydés de la même façon par les enzymes de la β-oxydation pour aboutir à la formation d'acétyl CoA. Trois voies métaboliques sont possibles pour l'acétyl CoA : l'entrée dans le cycle de Krebs

la synthèse d'AG

la formation de corps cétoniques.

Or le cycle de Krebs et la synthèse d'AG sont des systèmes à capacité réduite, ce qui n'est pas le cas de la cétogénèse. S'il y a beaucoup d'acétyl CoA formé, la synthèse de corps cétoniques sera donc

Carence en insuline

↓

Activation de la lipolyse (tissu adipeux)

↓

Augmentation de la concentration plasmatique en acides gras libres

↓

Augmentation des acides gras hépatiques

↓

Stimulation de la cétogénèse

↑

Activation de la carnitine acyltransférase

↑

Augmentation du contenu hépatique en carnitine

↑

Diminution du contenu hépatique en glycogène

↑

Excès de glucagon.

SCHEMA 2 : Rôle présumé de la carence insulinique et de l'excès de glucagon sur la régulation de la cétogénèse.

importante .

Nous avons vu que la quantité d'acétyl CoA formée est déterminée avant tout par le taux d'oxydation des AG: celui-ci est contrôlé par l'activité du système carnitine- acyltransférase . Lorsque ce dernier est activé, la limitation à l'entrée des AG dans la mitochondrie est levée et l'importance de la cétogénèse dépend avant tout de la quantité d'AGL qui arrive au foie.

En résumé : " Le foie est potentiellement fournisseur de corps cétoniques quand la carnitine acyltransférase est activée , et réellement producteur de corps cétoniques en fonction de la quantité de substrat(AGL) fournie " (Mc GARRY).

2- Contrôle hormonal de la cétogénèse .

Il est maintenant bien établi (91) que le glucagon est le médiateur principal responsable de l'activation de la cétogénèse : il favorise celle-ci même en présence d'une insulinémie normale . La carence insulinique participe également à ce processus de façon plus indirecte : elle agit en effet au niveau du tissu adipeux en accélérant la lipolyse, permettant ainsi la libération d'AGL, substrats indispensables au fonctionnement de la cétogénèse (SCHEMA N° 2) .
Le glucagon agirait par activation du système carnitine acyltransférase, et plus précisément en augmentant le contenu hépatique en carnitine : l'hypoinsulinémie a probablement la même action.

On ne sait toutefois pas encore si l'augmentation du contenu hépatique en carnitine est liée à une synthèse de novo ou à une mobilisation accrue à partir de tissus périphériques.

Il est probable également que l'activation maximum de la cétogénèse nécessite une baisse du contenu hépatique en glycogène.

En résumé, le développement de la cétogénèse demande la participation de deux organes , le tissu adipeux et le foie: elle est contrôlée par l'interaction de deux hormones, l'insuline et le glucagon. L'hypoinsulinémie et l'hyperglucagonémie sont tous deux indispensables pour avoir une stimulation maximale de la cétogénèse.

B- Ce rappel physiologique permet de mieux comprendre les anomalies observées au cours du jeûne chez les sujets atteints d'un déficit en CPT.

1- BANK le premier, dans ses deux observations (obs. N° 1 et N°2), a étudié l'effet du jeûne sur la cétogénèse et le bilan lipidique.

- Dans les 2 cas, il a fallu attendre le 3ème jour du jeûne pour voir apparaitre une faible cétonurie . L'augmentation de la cétonémie a été négligeable pendant 48 heures, modérée au 3ème jour.

L'ingestion de TG à chaine moyenne entraîne alors une augmentation importante des corps cétoniques avec prépondérance de l'acétoacétate sur le OH butyrate.

Rappelons que chez le sujet normal, le jeûne est suivi d'une élévation rapide de la cétonémie qui apparait en 12 heures et est maximale en 48 heures: en outre, le β OH butyrate est normalement plus élevé que l'acétoacétate .

Ici , la cétogénèse est à peu près nulle pendant 48 heures, ce qui suggère un déficit en CPT hépatique . BANK suggère que l'élévation modérée de la cétonémie au 3ème jour pourrait être en relation avec

l'existence d'une enzyme cytoplasmique qui pourrait permettre la production de corps cétoniques en cas de déficit en carnitine acyl-transférase: cette enzyme pourrait être l'acétoacétyl CoA deacylase (3-24). SCHOLTE (obs. N°12) suggère quant à lui l'existence possible d'isoenzymes de l'acyltransférase.

Par ailleurs, l'impossibilité d'oxyder les AG à longue chaine peut limiter la transformation du NADP en NADPH lequel est nécessaire à la transformation d'acétoacétate en β OH butyrate: ceci expliquerait la prépondérance de l'acétoacétate sur la β OH butyrate lorsque la cétogénèse est rétablie après ingestion d'AG à chaine moyenne.

- Chez les 2 malades, le jeûne est responsable d'une élévation des TG et des AGL . Chez le sujet normal, si les AG libres augmentent en cours de jeûne du fait de la lipolyse du tissu adipeux, il n'en est pas de même des TG dont les modifications sont peu importantes. BANK suggère que les AGL du plasma ne pouvant être oxydés à cause des déficits en CPT, pourraient servir à la resynthèse de TG , ce qui expliquerait leur élévation plasmatique.

Ses conclusions sont discutables pour deux raisons :

. ces résultats ne sont pas confirmés par les autres auteurs, nous le verrons;

. les 2 malades étaient porteurs d'une hyperlipidémie chronique;

. le premier de type IIb , le second de type IV, qui pourrait expliquer les anomalies observées.

- Le jeûne n'a été suivi d'aucune manifestation clinique anormale. Chez les deux malades : pas de nausées, pas de crampes, pas d'atteinte de

la force musculaire , pas d'urines foncées.

Par contre, le taux de CPK sanguin a été multiplié par 15 chez le premier malade, signant une souffrance musculaire infraclinique , alors que les CPK n'étaient pas modifiées chez le second malade.

2- Le malade de CARROLL a également été exploré lors d'une épreuve de jeûne de 38 heures.

- La production de corps cétoniques était très abaissée par rapport aux sujets témoins.

- L'augmentation du taux sanguin des AGL était comparable à celle des témoins , alors que les TG (contrairement aux malades précédents) baissaient dans la même proportion que ceux des témoins.

- Les CPK avaient augmenté à partir de la 26ème heure, de façon isolée, sans manifestation clinique.

3- SCHOLTE dans son observation n'a pas retrouvé d'anomalies pendant un jeûne de 60 heures.

- Le taux de corps cétoniques dans le sang et les urines étaient normaux, ce qui semble indiquer l'absence de déficit de CPT hépatique.

- Aucune anomalie clinique ou biologique n'a été notée : TG, cholestérol, lipoprotéines étaient normaux : les CPK également, peut être par utilisation comme substrat énergétique des corps cétoniques normalement fournis dans le foie.

- Les AGL étaient normalement augmentés.

4- LAYZER n'a pas étudié l'effet du jeûne chez son malade diabétique, mais il a signalé que la baisse de la ration en hydrates de carbone

entrainait une cétonurie importante : il n'existait probablement pas de déficit hépatique important en CPT.

5- Dans l'observation N° 7, deux périodes de jeûne massif ont été étudiées .

- la première fois, des myalgies sont apparues au bout de 24 heures, associées à une élévation modérée des CPK, la cétonurie était absente pendant 30 heures, nette après la 60ème heure.

- La seconde fois sont apparues des douleurs et une baisse de la force musculaire après 48 heures.

- L'administration de 25 g de β OH butyrate per os a permis un retour de la force musculaire à la normale en 15 minutes. Aucune cétonurie n'a été retrouvée.

- Au 3ème jour de jeûne, l'administration de 200 ml de TG à chaine moyenne a entrainé une élévation nette et rapide de la cétonémie . Ceci semble indiquer , outre le déficit probable en CPK hépatique, la possibilité d'utilisation descorps cétoniques par le muscle comme substrat énergétique . Il est intéressant de noter que pour les deux malades (obs. N° 12 et N°13) chez qui ne sont apparus ni signe clinique, ni élévation des CPK sériques . La cétogénèse était normale : il est possible que les corps cétoniques normalement formés aient été utilisés par le muscle comme source énergétique de remplacement, mettant les malades à l'abri d'une souffrance musculaire aiguë.

Inversement, les malades ayant des signes cliniques ou biologiques de souffrance musculaire semblaient tous avoir une cétogénèse déficiente.

6- Dans l'observation N° 9, le déficit en CPT hépatique était également probable devant l'absence de cétonémie et de cétonurie après 30 heures de jeûne .

7- Pour le patient de HOSTETLER (obs. N°6), un jeûne de 72 heures a permis d'observer :

- une élévation des β OH butyrate et acétoacétate sanguins , mais moins importante que pour le sujet témoin, ce qui est en faveur d'un déficit partiel ou modéré en CPT hépatique.

- Dans le même temps, les CPK ont augmenté de 300 U/l à l'état basal à 1200 U/l après 72 heures, alors que les taux du sujet témoin ne variaient pas.

- L'augmentation des AGL dans le sang et la baisse des TG étaient identiques au contrôle.

8- Enfin, les deux malades de PATTEN ont été étudiés :

- le premier (obs. N° 13) ne semblait pas avoir de déficit notable en CPT hépatique puisqu'il présentait une importante production de corps cétoniques à la 35ème heure.
CPK et aldolase n'étaient pas modifiés.
TC et cholestérol étaient normaux pendant le jeûne.

- Le second (obs. N°14) avait lui un déficit probable du fait :

. d'une production peu importante et retardée de corps cétoniques .

. Par ailleurs, sont apparues des douleurs dans les mollets et une élévation des CPK dont le taux sanguin est passé de 216 UI/100 ml à 2880 UI/100 ml en 72 heures.
TG et cholestérol étaient normaux.

Il n'y a pas eu d'étude de la cétogénèse dans les autres observations.

Obs.N°	Production normale de corps cétoniques	Signes cliniques de souffrance musculaire	↗ CPK	AGL	TG
1	non	non	oui	N	↗
2	non	non	non	N	↗
10	non	non	oui	N	N
12	oui	non	non	N	N
4	oui	?	?	?	?
7	non	oui	oui	?	?
9	non	?	?	?	?
6	±	non	oui	N	N
13	oui	non	non	?	N
14	non	oui	oui	?	N

IV- Un déficit en carnitine palmityl transférase a également été décelé dans le muscle cardiaque de malades atteints de myocardiopathies non obstructives avec surcharge lipidique. Les données n'ayant pas encore été publiées dans la littérature (26-107), il n'est pas possible actuellement d'en faire l'analyse.

V- Enfin, en 1979 a été rapporté (70) un tableau clinique nouveau de myopathie lipidique avec déficit en carnitine palmityl transférase découvert chez quatre enfants issus de deux familles (deux frères dans l'une, un frère et une soeur dans l'autre).

Chez trois d'entre eux, sont apparues dès les premiers mois de la vie une hypotonie et une arriération mentales profondes. Une comitialité parfois grave complétait le tableau . L'hypotonie généralisée, à prédominance axiale est responsable d'un déficit postural massif et s'accompagne d'une diminution considérable de la force musculaire. L'amyotrophie est très importante.

L'arriération mentale est grave, précoce, s'accompagnant d'un degré variable de microcéphalie.

Cette affection est de type récessive autosomique.

Les données anatomo-pathologiques mettaient en évidence une myopathie lipidique : la surcharge lipidique prédomine dans les fibres de type I , les fibres de type II sont souvent hypotrophiques. Il existe en outre des mitochondries anormales, volumineuses et de transparence excessive aux électrons , ce qui ne semble pas être retrouvé dans les autres myopathies lipidiques.

Les dosages enzymatiques pratiqués chez trois de ces quatre malades ont révélé un déficit en CPT.

On se trouve donc confronté à plusieurs syndromes cliniques très différents quant à leur expression clinique : myoglobinurie paroxystique transitoire et réversible, myocardiopathie non obstructive avec thésaurismose lipidique, hypotonie et encéphalopathie convulsivante avec myopathie lipidique de la première enfance . Ces différents syndromes ont en commun un déficit en carnitine palmityl transférase. On ne peut toutefois en l'état actuel des connaissances faire le lien entre ces différents tableaux et les réunir sous une même entité . Les progrès de l'étude ultrastructurale et de l'histoenzymologie permettront dans l'avenir de préciser cette pathologie nouvelle.

CHAPITRE VII- POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

Le traitement comporte deux volets :

- le traitement d'une crise
- le traitement de fond de la maladie.

I- LE TRAITEMENT DE LA CRISE.

Il est purement symptomatique et dépend de l'intensité de l'épisode aigu.

A- En l'absence d'insuffisance rénale aiguë.

Le traitement est simple, purement symptomatique : repos strict au lit, hydratation abondante par voie orale, voire par perfusion de cristalloïdes de façon à maintenir une diurèse abondante , sont habituellement suffisants et permettent d'attendre la rémission spontanée de la crise qui survient en quelques jours.

La myoglobinurie , lorsqu'elle n'est pas responsable d'une atteinte rénale, ne nécessite pas de thérapeutique particulière.

B- En cas d'insuffisance rénale aiguë.

Le problème est ici tout à fait différent puisque le pronostic vital du malade est en jeu. Toutefois, le traitement n'est pas spécifique de la maladie, mais est identique quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë par myoglobinurie.

- L'oligoanurie impose une restriction hydrique stricte dont l'efficacité sera suivie sur la courbe de poids.
- L'apport calorique se fera sous forme de solutés glucidiques hypertoniques (SG 30% ou 50%) permettant un apport énergétique important avec de petits

volumes. L'apport protéique sera assuré sous forme de solutions d'acides aminés (AA) essentiels plutôt que par des solutions équilibrées d'AA, car l'azotémie monte particulièrement vite dans ce type d'insuffisance rénale aiguë.

- L'apport potassique sera nul, car l'hyperkaliémie représente le risque majeur. Elle sera traitée par alcalinisation , résine échangeuse d'ions, mais surtout hémodialyse avec un bain de dialyse pauvre en potassium (1 mmol/l). L'épuration extra-rénale est indispensable en cas d'hyperkaliémie menaçante. La durée des séances d'épuration sera fonction de la kaliémie, de même que l'intervalle entre deux séances.

Rappelons que notre malade est décédé d'hyperkaliémie aiguë avec fibrillation ventriculaire en cours d'épuration extra-rénale , ce qui témoigne de l'intensité de la nécrose musculaire.

Les séances d'hémodialyse seront poursuivies jusqu'à normalisation de la fonction rénale qui survient en deux à quatre semaines habituellement.

Le pronostic rénal est bon, puisqu'aucun des malades ayant présenté une insuffisance rénale aiguë et ayant survécu n'ont gardé d'insuffisance rénale chronique résiduelle.

C- L'insuffisance respiratoire aiguë.

Elle nécessite une ventilation assistée avec intubation ou trachéotomie tant que dure l'atteinte de la musculature respiratoire.

2 malades (Obs. N° 10 et 14) ont présenté une détresse respiratoire aiguë, le second ayant développé en outre une pneumopathie d'inhalation.

La ventilation assistée a du être poursuivie quatre semaines.

La durée de l'assistance respiratoire n'est pas précisée dans l'autre observation.

La guérison a été obtenue sans séquelle dans les deux cas.

II- LE TRAITEMENT DE FOND.

Le problème est peu évoqué dans la littérature : il n'est pas du tout abordé dans les observations N° 5-11-12-7 .

A- CARROLL dans son observation (Obs. N° 10) a administré pendant six semaines au malade un régime avec 35 g/jour de triglycérides à chaine moyenne : ceci en se basant sur le fait que les AG à chaine moyenne pouvaient pénétrer dans la mitochondrie indépendamment du système des CPT. On pouvait donc espérer que les TG à chaine moyenne se comportent comme une source énergétique de remplacement vis à vis des AG à longue chaine. Les résultats de ce traitement ont été décevants puisqu'aucune amélioration du symptôme n'a été observée .

On ne peut toutefois, comme le souligne l'auteur, conclure définitivement à l'inefficacité de cette thérapeutique , car il est possible que la dose de TG à chaine moyenne ait été insuffisante , que les méthodes utilisées n'aient pas été assez sensibles pour déceler une modification ou encore que le sujet était incapable d'utiliser correctement les AG à chaine moyenne.

D'autres études doivent être faites avant de porter un jugement définitif sur cette thérapeutique.

B- Dans toutes les autres observations où le problème thérapeutique est soulevé (Obs. N°1-2-3-4-8-9-6-13-14), le traitement proposé est le même associant :

- une limitation des efforts physiques
- un régime riche en hydrates de carbone, avec si possible plusieurs repas par jour (jusqu'à 6 par 24 heures). Une charge glucidique est particulièrement importante si un effort physique prolongé doit être fourni. Ainsi la fourniture de substrats énergétiques sous forme de glucides devrait permettre d'éviter le recours à un métabolisme lipidique prédominant. Dans le cas où des efforts physiques devraient être accomplis , il semble logique de conseiller l'absorption de monosaccharides directement assimilables tels que le glucose ou le fructose , plutôt que des polysaccharides dont l'assimilation digestive est plus lente.

L'association de ces deux mesures semble efficace.

- Dans les observations N° 1 et 2 , les deux frères malades utilisaient spontanément un régime riche en glucides qui les mettait à l'abri des crises.
- Dans l'observation N° 3, l'ingestion de glucides avant un exercice a permis la prévention des symptômes.
- Observation N° 4: dans ce cas particulier d'un malade diabétique, l'association d'insuline et d'un régime libre en glucides a donné un bon résultat.
- Observation N° 8: 6 repas par jour d'un régime riche en glucides a entrainé une nette diminution du nombre des attaques; sans les supprimer totalement semble-t-il.
- Observation N°9: 8 mois de régime riche en glucides avec de fréquents

petits repas avaient permis la cessation totale des épisodes aigus qui sont immédiatement réapparus dès que le malade a essayé de revenir à un régime normal. Ceci prouve bien l'efficacité de ces mesures .

- Observation N°6: une seule crise en 18 mois contre trois à quatre par an auparavant avec un régime pauvre en lipides, riche en glucides et une limitation des efforts physiques.
- Observations 13 et 14 : suppression totale des crises avec le même traitement.

Insistons sur l'importance de la prévention des causes déclenchantes : interdire les efforts prolongés , éviter le jeûne , les expositions au froid, sont avec le régime les meilleurs moyens d'éviter les accidents aigus et de pouvoir mener une vie aussi normale que possible.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

L'étude rétrospective de 14 cas de déficit en carnitine palmityl transférase musculaire, publiés dans la littérature auxquels nous avons ajouté une observation personnelle permet de retenir un certain nombre de faits :

- le tableau clinique réalisé est assez univoque : chez des sujets jeunes apparaissent , à la suite d'un exercice prolongé, des crampes et douleurs musculaires précédant l'apparition d'une myoglobinurie parfois responsable d'une insuffisance rénale aiguë qui peut nécessiter une épuration extra-rénale. Ces épisodes aigus régressent en quelques jours ou semaines sous l'effet du repos et d'un traitement symptomatique . L'examen clinique est normal en dehors des épisodes aigus. Le recul est encore trop court pour juger de l'évolution à long terme de ce syndrome d'indvidualisation récente. Aucune myopathie chronique secondaire n'a jusqu'ici été rapportée. L'évolution peut être grave comme en témoigne le décès du malade que nous avons rapporté. Des formes familiales ont été décrites , évoquant une transmission autosomique récessive.

- Le diagnostic est orienté, par le tableau clinique et par les signes indirects de nécrose musculaire : myoglobinurie, élévation des enzymes sériques.
Il est affirmé par la biopsie musculaire : l'existence d'une accumulation de gouttelettes lipidiques extra-mitochondriales dans la cellule musculaire témoignant d'une " myopathie lipidique" peut être envahie , mais seul le dosage enzymatique permet d'affirmer le diagnostic en montrant l'effondrement de l'activité de la CPT. Par ailleurs, les dosages permettent d'éliminer une glycogénose ou un déficit en carnitine.

- Pour le clinicien en effet, le tableau clinique peut prêter à confusion avec une glycogénose devant la survenue à l'effort et l'existence d'une myoglobinurie . Les autres cas de myoglobinurie seront plus facilement éliminés.

- Les possibilités thérapeutiques sont encore bien limitées: traitement symptomatique bien sûr, mais aussi supprimer des facteurs déclenchants et diététiques glucidiques lors d'un exercice.

.../...

- *Ce syndrome n'est en fait qu'une des facettes des tableaux que peut réaliser un déficit en CPT . Cette enzyme ou plutôt ces enzymes (CPTI et II) sont ubiquitaires. Certaines anomalies de la cétogénèse peuvent lui être attribuées. De même , certaines myopathies ont pour origine leur carence: un tableau d'hypotonie musculaire avec encéphalopathie convulsivante a été décrit chez des enfants. Des déficits enzymatiques ont été notés dans des leucocytes et des fibroblastes .*

Il est d'ailleurs intéressant de noter que le dosage de l'enzyme dans les fibroblastes pourraît être un moyen de dépistage anténatal de la maladie.

Avec une meilleure compréhension de cette maladie , de nouveaux tableaux cliniques seront décrits , d'autres seront demembrés et remaniés . Les dosages différentiels des deux enzymes impliquées pemettront une meilleure approche physiopathologique . Puissent ces travaux ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour traiter une maladie potentiellement grave et invalidante dans l'état actuel des connaissances.

Le Président de la thèse,
(nom et signature)

Professeur Jean PASQUIER
Clinique Médicale A
Service de Médecine Interne
Hôpital Edouard Herriot
69374 Lyon Cedex 2

Vu, le Doyen de l'UER FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE,

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

B. YZECH

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 2 SEP. 1980

Le Président de l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
Président du COMITE DE COORDINATION
DES ETUDES MEDICALES,

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

1- ACHESON A.D. , and Mc ALPINE D.
Muscular dystrophy associated with paroxysmal myoglobinuria and excessive excretion of cetosteroids.
LANCET, 1954, 2 : 372-375.

2- AHLBORG G., FELIP P., HAGENFELDT L. et Al.
Substrate turnover during prolonged exercise in man : splanchnic and leg metabolism of glucose , free fatty acids, and amino acids.
J. Clin. Invest., 1974, 53: 1080-1090.

3- ALFRED J.B.
Properties and sub cellular distribution of enzymes required for acetoacetate biosynthesis in chicken liver.
Biochim. Biophys.Acta , 1973, 297 : 22-30.

4- ALPERS J.H., WALKER B.
Idiopathic rhabdomyolysis with myoglobinuria (Meyer - Betz disease).
Med. J. Aust., 1968, 2 : 719-720.

5- ANGELINI C., LUCKE S. and CANTARUTTI F.
Carnitine deficiency of skeletal muscle . Report of a treated case.
Neurology (Minneap.) 1976, 26 : 633-637.

6- AUGENFELD et Al.
Carnitine palmitoyl transferase activity and fatty acid oxidation by livers from fetaland neonatal rats.
Canad. J. Biochem., 1970 , 48 : 288- 294.

7- BANK W.J., DI MAURO S., BONILLA E.,CAPUZZI D., ROWLAND L.P.
A disorder of muscle lipid metabolism and myoglobinuria : absence of carnitine palmityl transferase.
New. Eng. J. Med., 1975, 292, 443-449.

8- BERENBAUM M.C., BIRCH C.A. and MORELAND J.D.
Paroxysmal myoglobinuria.
Lancet, 1953, 1: 892-895.

9- BERENSON M., YARVOTE P. and GRACE W.J.
Idiopathic myoglobinuria with respiratory paralysis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1966, 94: 956-958.

10- BERGSTROM J., GUARNIERI G. and HULTMAN E.
Carbohydrate metabolism and electrolyte changes in human muscle tissue during heavy work.
J. Appl. Physiol., 1971, 30: 122-125.

11- BIRLER J.L. et Al.
Studies on the development of CPT and fatty acid oxidation in liver mitochondria of neonatal pigs.
Biochim. Biophys. Acta, 1973, 326 : 145-154.

12- BLOMER A. and HETZEL R.
Myoglobinausscheidung der niere in abhängigheit von diurese und pH des urins untersucht in laugzeitversuchen.
ZTSCH. GES. EXP. MED., 1963, 137 : 17-26.

13- BORMAN J.B., DAVIDSON J.T. and BLONDSHEIM S.H.
Idiopathic rhabdomyolysis (myoglobinuria) as an acute respiratory problem.
Brit. Med. J., 1969, 2: 726- 728.

14- BORREBACK B. et Al.
The rôle acyltransferase in fatty acid utilization.
Circ. Res., 1976 , 38 (suppl. 1) : I, 16-21.

15- BOUDIN G., MIKOL J., GUILLARD et Al.
Fatal systemic carnitine deficiency with lipid storage inskeletal muscle heart, liver and kidney.
J. Neurol.Sci., 1976, 30 : 313-325.

16- BOUGNERES P.F., SANDUBRAY J.M., MASSAC C . et Al.
Decreased hetogenesis due to deficiency of hepatic carnitine acyltransferase.
New. Eng. J. Med., 1980, 302 p.:

17- BOWDEN D.H., FRASER D., JACKSON S.H. et Al.
Acute recurrent rhabdomyolysis (paroxysmal myohemaglobinuria).
Medicine, 1956, 35: 335-353.

18- BRADLEY W.G., JENKINSON M. and PARK Dc .
A myopathy associated with lipid storage.
J. Neurol. Sci., 1972, 16 : 137.

19- BRDICZKA D. et Al.
Localization and function of external and internal carnitine acetyl transferase in mitochondria of rat liver and pig kidney,
Europ. J. Biochem., 1969, 11: 234-240.

20- BREMER J.
Carnitine in intermediary metabolism. The biosynthesis of palmitoyl carnitine by cell subfractions.
J. Biol. Chem., 1963, 238 : 2774-2779.

21- BREMER J., NORUM K.R.
The mechanism of substrate inhibition of palmityl coenzyme A, Carnitine palmityl transferase by palmityl coenzyme A,
J. Biol. Chem., 1967, 242: 1744.

22- BROSNAN J.T. , KOPEL B. and FRITZ B.I.
The localization of carnitine palmitoyl transferase on the inner membrane of bovine liver mitochondria.
J. Biol. Chem., 1973, 248 : 4075-4082.

23- BUNN H.F., ESHAM W.T. and BULL R.W.
The renal handling hemoglobin I . Glomerular filtration,
J. Exper. Med., 1969, 129: 900-934.

24- BURCH .R.E , WERTHEIM A.R.
Subcellular localization of acetoacetyl-CoA deacylase and its role in aceto-acetate synthesis.
AM. J. Clin. Nutr., 1073, 26 : 814-822.

25- CAHILL G.F., HERRERA M.G., MORGAN A.P. et Al.
Hormone-fuel interrelationships during fasting.
J. Clin. Invest., 1966, 45: 1751-1769.

26- CARRIER H.N., BERTHILLIER G. and NORMAND J.
Primitive myocardiopathy with lipid storage in muscle : a carnitine palmityl transferase deficiency .
Europ. J. Clin. Invest. - à paraitre-

27- CARRIER H.N. , BERTHILLIER G.
Carnitine levels in normal children and adults and in diseased muscle conditions including lipid storage myopathy .
Muscle And Nerve - à paraitre-

28- CARROLL J.E., BROOKE M.H., DE VIVO D.C., KAISER and HAGBERG J.M.
Biochemical and physiologic consequences of carnitine palmityltransferase deficiency.
Muscle And Nerve, 1978, 1: 103.

29- CHAIGEN B.H., WHALEN E.J., LEARNER N. and SMITH N.J.
Variants of marchs hemoglobinuria.
Amer. J. Med. Sci., 1953, 225: 514-520.

30- CORI G.T. et CORI C.F.
Glucose-6-Phosphate of the liver in glycogen storage disease.
J. Biol. Chem., 1952, 199: 661.

31- CORNELIO F.- DI DONATO S.- BETAGNOLO B. et Al.
Fatal cases of lipid storage myopathy with carnitine deficiency.
J. Neurol. Neuro-Surg., 1977, 40: 170-178.

32- COURTECUISSE V., ROYER P. HABIB R. et Al.
Glycogénose musculaire par déficit d'alpha 1-4- glucosidase simulant une dystrophie musculaire progressive.
Arch. Franc. Pediat., 1965, 22 : 1153-1164

33- CRATBREE B., NEWSHOLME E.A.
The activities of lipases and carnitine palmityl transferase in muscle from vertebrates and invertebrates.
Bhiochem.J., 1972, 130: 697-705.

34- CUMMING W.J.K., HARDY M., HUDGSON P. and WALLS J.
Carnitine-palmityl-transferase deficiency.
J. Neurol. Sci., 1976, 30: 247.

35- DAWSON D.M. and ROMANUL F.C.A.
Enzymes in muscles : II . Histochemical and quantitative studies.
Arch. Neurol., 1964, 11: 369-378.

36- DE JONG J.W. and HULSMANN.
A comparative study of palmityl-CoA synthetase activity in rat liver, heart and gut mitochondrial and microsomal preparations.
Biochem. Biophys. Acta, 1970, 197: 127-135.

37- DI DONATO S., CORNELIO F., PACINI L., PELUCHETTI D., RIMOLDI M. and SPREAFICO S.
Muscle carnitine palmityltransferase deficiency :a case with enzyme deficiency in cultured fibroblasts.
Ann. Neurol., 1978, 4, 465.

38- DI DONATO S., CORNELIO F., BALESTRINI M.R. et Al.
Mitochondria lipid glycogen myopathy, hyperlactacidemia and carnitine deficiency.
Neurology (Minneap), 1978, 28: 110.

39- DI DONATO S., CORNELIO F., STORCHI G. et Al.
Hepatic hetogenesis and muscle carnitine deficiency.
Neurology, 1979 , 29: 780-785.

40- DI MAURO S. and DI MAURO P.M.
Muscle carnitine palmityl transferase deficiency and myoglobinuria.
Science, 1973, 182, 929.

41- DREYFUS J.C. et ALEXANDRE Y.
Les phosphorylases et le système phosphorylasique . Congrès de Marseille, actualités en pathologie neuro-musculaire, 29- 31 octobre 1970 .
(L'expansion Scientifique Française, édit.) , Paris, 1971, p.53.

42- DREYFUS J.C.
Les glycogénoses musculaires : étude biochimique .
Annales d'Anatomie Pathologique, 1973, 18, 169-194.

43- DUBOWITZ V. and PEARSE A.G.
Comparative histochemical study of oxidative enzymes and phosphorylase activity in sheletal muscle.
Histochem., 1960, 2 : 105-117.

44- ENGEL A.G., SIEKERT R.G.
Lipid storage myopathy responsive to prednisone.
Arch. Neurol., 1972, 27: 174-181.

45- ENGEL A.G., ANGELINI C.
Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy : a new syndrome.
Science, 1073, 173 : 899-902.

46- ENGEL A.G., BANKER Q., EIBEN M.
Carnitine deficiency : clinical , morphological and biochemical observations in a fatal case.
J. Neurol. Neuro Surg. Psychiat., 1977, 40: 313-322.

47- ENGEL W.K.
Essentiality of histo and cytochemical studies of skeletal muscle in investigation of neuromuscular disease.
Neurology (Minneap), 1962, 12: 778-784.

48- ENGEL W.K., VICK N.A., GLUECK C.J. et Al.
A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism .
N. Eng. J. Med., 1970, 282 : 697-794.

49- ESIRI M.M., BOWER B.D., ROSS B.D.
Fatal lipid storage myopathy in a infant . Case report and autopsy findings.
J. Neurol. Sci., 1979, 41: 93.

50- FAVARA B.E., WAGNER G.F., KEVY S. et Al.
Familial paroxysmal rhabdomyolysis in children.
Amer.J. Med., 1967, 42 : 196-207.

51- FELIG P., WAHREN J.
Fuel homeostasis in exercise .
N. Eng. J. Med., 1975, 293: 1078-1084.

52- FELIG P.
Recent developments in body fuel metabolism.
The Year in Metabolism, 1976-1976, Freinkel Edit. 1976.

53- FITZ T.E.
Familial paralytic myoglobinuria.
West Virginia Med. J., 1957, 53 : 264-270.

54- FOGLE P.J. et Al.
Evidence of carnitine acyl transferase associated with rat heart microsomes.
Int. J. Bioch.

55- FORBES G.B.,
Glycogen storage disease : report of a case with abnormal glycogen structure in liver and skeletal muscle.
J. Pediat., 1953 , 42: 645 .

56- FRITZ I.B.
Factors influencing the rates of long chain fatty acid oxidation and synthesis in mammaliam systems.
Physiol. Rev., 1961, 41: 52.

57- GOLLNICK P.D., IANUZZE C.D., WILLIAMS C. et Al.
Effect of prolonged severe exercise ultrastructure of human skeletal muscle.
Int. Z. Angew. Physiol., 1969, 27: 257-265.

58- GREENBERG J. and AMESON L.
Exertional rhabdomyolysis with myoglobinuria in a large group of military trainees.
Neurology, 1967, 17: 216-222.

59- HAHN P. et Al.
Carnitine transferases in human fetal tissues.
Biol. Neonate, 1973, 22 : 9-15.

60- HARANO Y. et Al.
CPT activities (I and II) and the rate of palmitate oxidation in liver mitochondria from diabetic rats.
Arch. Biochem. Biophys., 1972, 153: 426-437.

61- HART H., CHUNG HO CHANG , DI MAURO et Al.
Muscle carnitine deficiency and fatal cardiopathy.
Neurology (Minneap), 1978, 28: 147-151.

62- HED R.
Myoglobinuria in man with a special reference to a familial form.
Acta Med. Scand. (suppl.), 1955, 303: 44-82.

63- HEMMINGSEN E.A.
Enhancement of oxygen transport by myoglobin.
Comp. Biochem. Phsyiol., 1963, 10 : 239-244.

64- HERMAN J. and NADLER H.L.
Recurrent myoglobinuria and muscle carnitine palmityl transferase deficiency.
J. Pediat. , 1977, 91, 247.

65- HERMIER M., CARRIER H., BERTHILLIER G., FEIT J.P. et JEUNE M.
Hypotonie et encéphalopathie convulsivante avec myopathie lipidique et déficit en palmityl carnitine transférase (PCT). Entité nouvelle ?
Pédiatrie, 1979, 34, 503-518.

66- HERS H.G.
α- glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease(Pompe's disease).
Biochem., 1963, 86: 11-16.

67- HIGGINS J.A. et Al.
Cytochemichal localization of transferase activities: carnitine acetyl transferase.
J. Cell. Sci., 1970, 6: 29-51.

68- HINZ C.F., DRICKER W.R. and LARNER J.
Idiopathic myoglobinuria : metabolic and enzymatic studies in three patients.
Amer.J. Med., 1965, 39: 49-57.

69- HOPPEL C.L. and TOMEC R.J.
Carnitine palmitoyl transferase: location of two enzymatic activities in rat liver mitochondria.
J. Biol. Chem., 1972, 247 : 832-841.

70- HOPPEL C.L.
Carnitine palmityl transferase and transport of fatty acids, in Martonosi A (ed): The enzymes of biological membranes . Vol.2 Biosynthesis of cell components.
New York, Plenum, 1976, pp. 119-143.

71- HOSTETLER K.Y., HOPPEL C.L., ROMINE J.S., SIPE J.C., GROSS G.R. and HIGGINBOTTOM P.A.
Partial deficiency of muscle carnitine palmitoyltransferase with normal hetone production.
New. Eng.J. Med., 1978, 298,553 .

72- HULTMAN E.
Studies on muscle metabolism of glycogen and active phosphate in man with special reference to exercise and diet.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1967, 19 : suppl. 94: 1-63.

73- ISAACS H., HEFFRON J.J. and BADENHORST M.
Weakners associated with the pathological presence of lipids in skeletal muscle : a detailed study of a patient with carnitine deficiency.
J. Neurol. Neurosurg.. Psychiat., 1976, 39 : 1114-1123.

74- KAGEN L.J.
Immunofluorescent demonstration of myoglobin in the kidney : case report and review of 43 cases of myoglobinemia identified immunologically.
Amer. J. Med., 1970, 48: 649-653.

75- KARK W. et Al.
Carnitine palmityl transferase activity in the human placenta.
Biol. Neonate , 1971 , 18 : 341-347.

76- KARPATI G. , CARPENTIER S. , ANDREW G.E. et Al.
The syndrome of systemic carnitine deficiency.
Neurology (Minneap), 1975, 25: 16-24.

77- KHOO J.C., STEINBERG D., THOMPSON B., MAYER S.E.
Hormonal regulation of adipocyte enzymes . The effects of epinephrine and insulin on the control of lipase, phosphorylase kinase, phosphorylase and glycogen synthetase.
J. Biol. Chem., 1973, 248: 3823.

78- KOPEC B. et Al.
Properties of a purified carnitine palmityl transferase , and evidence for the existence of other carnitine acyl transferases.
Can. J. Bioch., 1971, 49: 941-948.

79- KOPEC B. et Al.
Comparison of properties of carnitine palmityl transferase I with those of carnitine palmityltransferase II and preparation of antibodies to carnitine palmityltransferase.
J. Biol. Chem., 1973, 248: 4069- 4074.

80- LARSSON L.E., LINDEHLOM H., MULLER R. et Al.
Hereditary metabolic myopathy with paroxysmal myoglobinuria due to abnormal glycolysis .
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1964, 27 : 361-380.

81- LAYZER R.B., ROWLAND L.P. et RANNEY H.M.
Muscle phosphofructokinase deficiency.
Arch. Neurol. Psychiat., 1967 , 17: 512-523.

82- LAYZER R.B., HAVEL R.J., BECKER and Mc ILROY M.B.
Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency : a case with diabetes and ketonuria.
Neurology (Minneap.), 1977, 27, 379.

83- LEONARD C.D. , EICHNER E.R.
Acute renal failure and transient hypercalcemia in idiopathic rhabdomyolysis.
Jama, 1970, 211 : 1539- 1540.

84- LOUW A. and NIELSEN H.E.
Paroxysmal paralytic hemoglobinuria .
Acta Med. Scandinav., 1944, 117 : 423- 436.

85- LOWRY D.H., ROSEBROUGH N.Y., FARR A.L. et Al.
Protein measurement with the Folin phenol reagent.
J.Biol. Chem., 1951, 193 : 265-275.

86- LUFT F.C., VINICOR F.
Recurrent acute renal failure with idiopathic paroxysmal myoglobinuria.
Jama, 1975, 233 : 349-351.

87- Mc ARDLE B.
Myopathy due to defect in muscle glycogen breahdown.
Clin. Sci., 1951, 10 : 13-35.

88- Mc GARRY J.D., FOSTER D.W.
The regulation of ketogenesis from octanoic acid . The role of the tricarboxylic acid cycle and fatty acid synthesis.
J. Biol. Chem., 1971: 246 : 1149.

89- Mc GARRY J.D., FOSTER D.W.
The regulation of ketogenesis from oleic acid and the influence of antiketogenic agents.
J. Biol. Chem., 1971, 246 : 6247.

90- Mc GARRY J.D., FISTER D.W.
Regulation of ketogenesis and clinical aspects of the ketotic state.
Metabolism, 1972, 21: 741.

91- Mc GARRY J.D., WRIGHT P.H., FOSTER D.W.
Hormonal control of ketogenesis . Rapid activation of hepatic ketogenic capacity in fed rats by anti-insulin serum and glucagon.
J. Clin. Invest., 1971, 55 : 1202.

92- Mc GARRY J.D., FOSTER W.D.
Ketogenesis and its regulation.
Am. J. Med., 1976, 61: 9-13.

93- Mc GARRY J.D. et Al.
Carnitine palmityl transferase I : the site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malonyl CoA.
J. Biol. Chem., 1978, 253: 4128-4136.

94- Mc GARRY J.D. et Al.
In support of the roles of malonyl CoA and carnitine acyltransferase I in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis.
J. Biol. Chem. , 1979, 254(17): 8163-8168.

95- Mc MILLIN WOOD J.
Carnitine palmityl transferase in neonatal and adult heart and liver mitochondria. Effect of phospholipase C treatment .
J. Biol. Chem., 1975, 250 : 3062-3066.

96- Mc NAUGHT P., NEALE T.J., BAILEY R.R.
Myoglobinuria in the mountains .
NZ. Med. J., 1974, 79 : 571-575.

97- MARKESBERY R., Mc QUILLEN P.L., PROCOPIS G. et Al.
Muscle carnitine deficiency, association with lipid myopathy , vascular neuropathy and vacuolated leukocytes.
Arch. Neurol., 1974, 31 : 320-324.

98- MAYES P.A., FELTS J.M.
Regulation of fat metabolism in the liver.
Nature (Lond.), 1967, 215: 716.

99- MEHL J.W.
The biuret reaction of proteins in the presence of ethylene glycol.
J. Biol. Chem., 1945, 157: 173-180.

100- MISHKIN S., STEIN L., GATMAITAN Z., and ARIAS I.M.
The binding of fatty acids to cytoplasmic proteins : binding to Z. protein in liver and other tissues of the rat.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 1972 , 47: 997-1003.

101- MITCHELL M.E.
Carnitine metabolism in human subjects. I. Normal metabolism.
Amer.J. Clin. Nutrition, 1978, 31: 293- 306.

102- MITCHELL M.E.
Carnitine metabolism in human subjects. II. Values of carnitine in biological fluids and tissues of " normal" subjects.
Amer.J. Clin. Nutrition, 1978, 31 : 481-491.

103- MITCHELL M.E.
Carnitine metabolism in human subjects. III. Metabolism in disease.
Amer. J. Clin. Nutrition, 1978, 31 : 645-659.

104- MOLE P.A. et Al.
Adaptation of muscle to exercise . Increase in levels of palmityl CoA synthetase, carnitine palmityltransferase and palmityl CoA dehydrogenase, and in the capacity to oxidize fatty acids.
J. Clin. Invest., 1971, 50 : 2323-2330.

105- MORAND P., DESPERT F., CARRIER H.N. et Al.
Myopathie lipidique avec cardiomyopathie sévère par déficit en carnitine. Evolution favorable sous traitement par chlorhydrate de carnitine.
Arch. Franç. Mal. Coeur Vaisseaux. Sous presse.

106- MORITA S., CASSENS R.G., BRISKEY R.J.
Histochemical localization of myoglobin in skeletal muscle of rabbit , pig an ox.
J. Histochem. Cytochem., 1969, 18 : 364-366.

107- NORMAND J., CARRIER H., BERTHILLIER G. et Coll.
Myocardiopathies primitives de l'enfant avec surcharge en acides gras de fibres myocardiques et mise en évidence d'un déficit en enzyme palmityl carnitine transférase.
Arch. Franç. Mal. Coeur Vaisseaux. Sous presse.

108- NORUM K.R.
Palmityl CoA : carnitine palmityl transferase : purification from calf-liver mitochondria and some properties of the enzyme.
Biochim. Biophys. Acta, 1964, 89: 95-108.

109- ONTKO J.A.
Metabolism of free fatty acids in solated liver cells. Factors affecting the partition between esterification and oxidation.
J. Biol. Chem., 1972, 247 : 1788.

110- OWEN D.E., FELIG P., MORGAN A.P. et Al.
Liver and kidney metabolism during prolonged starvation.
J. Clin. Invest., 1969, 48: 574-583.

111- PANDE S.V. and BLANCHAER M.L.
Preferential loss of ATP dependent long chain fatty acid activating enzyme in mitochondria preparing using Nagarse.
Biochim. Biophys. Acta, 1970, 202 : 43-48.

112- PANDE S.V.
A mitochondrial carnitine acylcarnitine translocase system .
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. , 1975, 72 : 883-887.

113- PATTEN B.M. , WOOD J., HOWELL R.R. , HEFERAN P. and DI MAURO S.
Carnitine Palmityl transferase (CPT) deficiency in two brothers with recurrent rhabdomyolysis.
Neurology, (Minneap), 1978, 28, 399.

114- PATTEN B.M., WOOD J.M., HARATI Y., HEFERAN P., HOWELL R.R.
Familial recurrent rhabdomyolysis due to carnitine palmityl transferase deficiency.
Amer. J. Med., 1979, 67, 167.

115- PEARSON C.M., RIMER D.G. et MOMMAERTS W.F. H.M.
A metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase.
Amer. J. Med., 1961, 30: 502.-517.

116- POMPE J.C.,
Over idiopatische hypertrophic van het-hart.
Ned. T. Geneesk, 1932, 76: 304.

117- PORTE D., CRAWFORD D.W., JENNINGS D.B. et Al.
Cardiovascular and metabolic responses to exercise in a patient with Mc Ardle's syndrome.
N. Eng.J. Med., 1966, 275: 406-412.

118- RAMSAY R.R. and TUBBS P.K.
The effects of temperature and some inhibitors on the carnitine exchange system of heart mitochondria .
Europ. J. Biochem., 1976, 69: 299-303.

119- REINER L., KONIKOFF N., ALTSCHULE M.D. et Al.
Idiopathic paroxysmal myoglobinuria.
Arch. Int. Med., 1956, 97: 537-550.

120- REZA M.J., KAR N.C., PEARSON C.M. and KARK R.A.P.
Recurrent myoglobinuria due to muscle carnitine palmityl transferase deficiency.
Ann. Inter. Med., 1978, 88, 610.

121- ROMANUL F.C.A.
Enzymes in muscle : I . Histochemical studies of enzymes in individual muscle fibers.
Arch. Neurol., 1964, 11: 355-368.

122-ROMANUL F.C.A.
Capillary supplyand metabolism of muscle fibers.
Arch. Neurol., 1965, 12: 497-509.

123- ROWLAND L.P., FAHN S., HIRSCHBERG et Al.
Myoglobinuria.
Arch. Neurol., 1968, 18 : 141-150.

124- ROWLAND L.P. and PENN A.S.
Myoglobinuria .
Med. Clin. N. Amer., 1972, 56 : 1233-1256.

125- SANDER J. et Al.
Carnitine paulmityl transferase and its relation to palmityl CoA synthetase in blood platelets from fasting , healthy subjects .
Scand.J. Clin. Lab. Invest., 1973, 32 : 183-188.

126- SCARLATO G., ALBIZATTI M.G., BASSI S. et Al.
A case of lipid storage myopathy with carnitine deficiency.Biochemical and electromyographic correlations .
Europ. Neurol., 1977, 16 : 222-229.

127- SCARLATO G., PELLEGRINI G., CERRI G. et Al.
Carnitine deficiency . Morphological metabolic correlations in two cases.
Canad. J. Neurol., Sci., 1978, 5: 205-213.

128- SCHMID R. et MAHLER R.
Chronic progressive myopathy with myoglobinuria : demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle.
J. Clin. Invest., 1959, 38: 2044-2058.

129- SCHOLTE H.R., JENNEKENS F.G.I. and BOUVY J.J.B.J.
Carnitine palmitoyl transferase II deficiency with normal carnitine palmitoyl-transferase I in skeletal muscle and leucocytes.
J. Neurol., 1979, 40, 39.

130- SMITH R.F.
Exertional rhabdomyolysis in naval officer candidates.
Ann. Intern. Med., 1968, 121: 313 - 319.

131- STEIN J.M. and PADYKULA H.A.
Histochemical classification of individual skeletal muscle fibers of rat.
Amer. J. Anat., 1962, 110: 103-123.

132- TARUI S., OKUNO G., IKURA Y. et Al.
Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle. A new type of glycogenosis.
Biochem. Biophys. Res. Comm., 1965, 19: 517 - 523.

133- THOMITZEK W.D., HOPPE SEYLERS Z.
Activation of external carnitine palmityl transferase in rat heart mitochondria.
Physiol. Chem., 1974, 355: 1261.

134- TOMEL R.J. et Al.
Carnitine palmityl transferase in bovine fetal heart mitochondria.
Arch. Biohcem. Biophys., 1975, 170: 716-723.

135- VANDYKE D.H., GRIGGS R.C., MARKESBERY W. et Al.
Hereditary carnitine deficiency of muscle.
Neurology (Minneap), 1975, 25: 154-159.

136- VAN TOL A. and HULSMANN W.C.
The localization of palmitoyl CoA: carnitine palmitoyl transferase in rat liver.
Biochem. Biophys. Acta, 1969, 189: 342-353.

137- VAN TOL A.
The effect of fasting on the acylation of carnitine and glycerophosphate
in rat liver subcellular fractions.
Biochim. Biophys. Acta, 1974, 357: 14-23.

138- VUIA D.
Histopathologic and histochemical data n paralytic paroxysmal myoglobinuria.
Europ. Neurol., 1969, 2: 242-249.

139- WAHREN J., FELIG P., AHLBORG G. et Al.
Glucose metabolism during leg exercise in man.
J. Clin. Invest., 1971, 50 : 2715-2725.

140- WALTON J.N. and ADAMS R.D.
Polymyositis .
Baltimore, Williams and Wilkins, 1958.

141- WARE J.N. BURTON W.C., Mc GARRY J.D. et Al.
Systemic carnitine deficiency .
J. Pediat., 1978, 93: 959.

142- WEST D.W., CHASE J.F.A. and TUBBS P.K.
The separation and properties of two forms of carnitine palmitoyl transferase from ox liver mitochondria.
Biochem. Biophys. Res. Comm., 1971, 42 : 912-918.

143- WHEBY M.S. and MILLER H.S.
Idiopathic paroxysmal myoglobinuria .
Amer.J.Med., 1960, 29: 599-610.

144- WHITAKER J.N., DI MAURO S., SOLOMON S.S. et Al.
Corticosteroid responsive skeletal muscle disease associated with partial carnitine deficiency .
Amer.J. Med., 1977, 63: 805.

145- WILLNER J.H. , DI MAURO S.
Genetic heterogeneity of muscle carnitine deficiency.
Neurology (Minneap), 1078, 28: 365.

146- WISSLER H.
Paroxysmale myoglobinurie .
Helvet. Pediat. Acta, 1948, 3: 334-337.

147- WITTENBERG J.B.
Myoglobin facilitated diffusion of oxygen.
J. Gen. Physiol., 1965, 49 : 57-74.

148- WOOD J.M.
Effects of ionic streagth on the activity of carnitine palmityl transferase I.
Biochemistry, 1973, 12 : 5268-5273.

149- YATES D.W. and GARLAND P.B.
The partial latency and intramitochondrial distribution of carnitine-palmitoyl transferase (EC 2.3.1.) and the CoA SH and carnitine permeable space of rat liver mitochondria.
Biochem. Biphys. Res. Comm., 1966, 23 : 460-465.

150- YATES O.W. and GARLAND P.B.
Carnitine palmitoyl transferase activities (EC 2.3.1.) of rat liver mitochondria .
Biochem. J., 1970, 119: 547-552.

151- ZELLWEGER H., BROWN B.I., Mc CORMICK W.F. et Al.
Mild form of muscular glycogenesis in two brothers with α 1-4-glucosidase deficiency .
Ann. Pediat. , 1965, 205: 413-437.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION P. 1

CHAPITRE I - CAS CLINIQUES P. 4

CHAPITRE II - ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE P. 28

I - Caractéristiques Cliniques P. 29

II - Etude Biologique P. 44

CHAPITRE III - RAPPEL HISTOLOGIQUE - METABOLISME MUSCULAIRE P. 49

I - Rappel Histologique P. 50

II - Le Métabolisme Lipidique dans le muscle P. 51

III - Le Métabolisme Musculaire lors d'un exercice P. 54

CHAPITRE IV - DIAGNOSTIC DE LA MALADIE - BIOPSIE MUSCULAIRE P. 58

I - Muscle Biopsie P. 59

II - Date des prélèvements P. 59

III - Résultats de l'étude microscopique P. 60

IV - Les dosages enzymatiques P. 64

CHAPITRE V - PROBLEMES DIAGNOSTIQUES P. 70

I - Les signes musculaires P. 71

II - Les signes rénaux P. 85

CHAPITRE VI - PROBLEMES ACTUELS P. 96

CHAPITRE VII - POSSIBILITES THERAPEUTIQUES P.109

I - Le traitement de la crise P.110

II - Le traitement de fond P.112

CONCLUSIONS P.115

BIBLIOGRAPHIE P.118